



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2003108500/14, 29.08.2001

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
29.08.2001

(30) Конвенционный приоритет:
01.11.2000 (пп.1-22) US 09/703,753

(43) Дата публикации заявки: 10.07.2004

(45) Опубликовано: 10.08.2007 Бюл. № 22

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: ANDERSON R.A. et al., The effects of exogenous testosterone on sexuality and mood of normal men, J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992, Dec; 75(6): 1503-7, реферат. WO 9325168, 23.12.1993, формула, описание, пример 3. Руководство по медицине. Диагностика и терапия. Пер. с англ. / Под ред. Р.БЕРКОУ и др., том 2. - М.: Мир, 1997, с.477-480. Клиническая (см. прод.)

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
31.03.2003

(86) Заявка РСТ:
US 01/27205 (29.08.2001)

(87) Публикация РСТ:
WO 02/17927 (07.03.2002)

Адрес для переписки:
119034, Москва, Пречистенский пер., д.14,
стр. 1, 4 этаж, Гоулингз Интернэшнл ИНК.,
В.Н.Дементьеву

(72) Автор(ы):
ДАДЛИ Роберт Е. (US)

(73) Патентообладатель(и):
ЮНИМЕД ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК. (US)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И ПОВЫШЕНИЯ ЛИБИДО У МУЖЧИН

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и может быть использовано при лечении гипогонадальных и эугонадальных мужчин с эректильной дисфункцией и пониженным либидо. Для этого вводят препарат тестостерона чрескожно в виде водно-спиртового геля, содержащего (вес.%): тестостерон 0,1-10; изопропилмиристат 0,1-5; этанол 30-98 и загуститель 0,1-5 в сочетании с ингибитором

фосфодиэстеразы типа 5. В качестве ингибитора фосфодиэстеразы типа 5 используют препараты силденафила цитрата. Способ позволяет обеспечить повышение эффективности лечения за счет создания оптимальной концентрации тестостерона во взаимодействии с ингибиторами фосфодиэстеразы типа 5. 2 н. и 20 з.п. ф-лы, 34 ил., 32 табл.

(56) (продолжение):

фармакология. КУКЕС В.Г. - М.: ГЭОТАР-МЕД, подписано в печать 08.07.1999, с.387-388. ISIDORI A. et al., Erectil dysfunction., recenti Prog. Med., 1999, Jul-Aug; 90(7-8): 396-402, реферат.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 303 981** ⁽¹³⁾ **C2**

(51) Int. Cl.

A61K 31/565 (2006.01)

A61P 5/26 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 2003108500/14, 29.08.2001

(24) Effective date for property rights: 29.08.2001

(30) Priority:
01.11.2000 (cl.1-22) US 09/703,753

(43) Application published: 10.07.2004

(45) Date of publication: 10.08.2007 Bull. 22

(85) Commencement of national phase: 31.03.2003

(86) PCT application:
US 01/27205 (29.08.2001)

(87) PCT publication:
WO 02/17927 (07.03.2002)

Mail address:
119034, Moskva, Prechistsenskij per., d.14,
str. 1, 4 ehtazh, Goulingz Internehshnl INK.,
V.N.Dement'evu

(72) Inventor(s):
DADLI Robert E. (US)

(73) Proprietor(s):
JuNIMED FARMAS'JuTIKALS, INK. (US)

(54) METHOD FOR TREATING MALE PATIENTS FOR ERECTILE DYSFUNCTION AND HIGH LIBIDO

(57) Abstract:
FIELD: medicine.

SUBSTANCE: method involves transcutaneously introducing testosterone preparation as water-and alcohol gel having (in % by weight) testosterone

0.1-10; isopropyl myristate 0.1-5; ethanol 30-98 and thickener 0.1-5 in combination with type 5 phosphodiesterase inhibitor. Sildenafil citrate is applied as type 5 phosphodiesterase inhibitor.
EFFECT: enhanced effectiveness of treatment.

Область, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к способу лечения эректильной дисфункции и повышения либидо у мужчин.

Предпосылки создания изобретения

5 А. Сексуальная активность, эректильная дисфункция ("ED") и либидо у мужчин

1. Сексуальная активность и ED

Термин "сексуальная активность", применяемый в данном описании, как правило, относится к способности мужчин переживать состояние оргазма, способности к эрекции, или к способности заниматься мастурбацией или участвовать в половом акте.

10 "Импотенция" представляет собой вид недостаточной сексуальной активности.

Импотенция, или "эректильная дисфункция", как употребляется в данном описании, как правило относится к неспособности мужчины достичь эрекции с достаточной ригидностью при вагинальном проникновении в 25% случаев или более от числа попыток.

15 Примерно у 45 миллионов американских мужчин в той или иной степени наблюдается эректильная дисфункция. Предположительно, по меньшей мере, 10 миллионов американских мужчин - около 9% взрослого населения - страдает импотенцией. Число (больных) увеличивается с возрастом. Так, импотенцией страдает 10% шестидесятилетних мужчин, 25% семидесятилетних, 40% восьмидесятилетних и более половины девятидесятилетних. У молодых пар случаи импотенции составляют около 7%. У одной трети 20 мужчин более старшего возраста, получающих медикаментозное лечение, также наблюдаются трудности с эрекцией.

За последнее десятилетие наметились перспективы лечения случаев импотенции. Обычный здравый смысл привык относить почти все случаи импотенции на счет психологических факторов. В настоящее время по оценкам исследователей около 70-80% 25 случаев импотенции вызывается прежде всего медицинскими проблемами. Факторы риска в случае импотенции включают гипогонадизм, атеросклероз, гипертензию, сахарный диабет, депрессию и другие эмоциональные или психологические заболевания, хирургическую операцию на почечных лоханках, почечную недостаточность, рассеянный склероз, удар, некоторые виды эпилепсии и алкоголизм. Другим фактором риска является 30 прием ряда лекарственных веществ, включая сердечно-сосудистые препараты, лекарственные вещества, действующие на центральную нервную систему, некоторые гормональные препараты, героин и кокаин.

В настоящее время 90% всех случаев импотенции лечат с помощью VIAGRA® (силденафилцитрат USP). Другие лекарственные вещества, применимые для лечения 35 импотенции, включают, но без ограничения: пентоксифиллин (TRENTAL®), иохимбин гидрохлорид (ACTIBINE®, YOCON®, YOHIMEX®), апоморфин (UPRIMA®), альпростадил (система MUSE®, TOPIGLAN®, CAVERJECT®), папаверин (PAVABID®, CRESPLAN®) и фентоламин (VASOMAX®, REGITIN®).

40 Эти фармацевтические препараты имеют различные физиологические механизмы действия. Например, физиологический механизм эрекции пениса включает выделение оксида азота ("NO") в пещеристое тело во время сексуальной стимуляции. Затем NO активирует фермент гуанилатциклазу, что вызывает повышенный уровень циклического гуанозинмонофосфата ("сGMP"), релаксацию гладких мышц в пещеристом теле и вызывает приток крови. VIAGRA® не оказывает релаксирующего эффекта на отдельное пещеристое 45 тело человека, но увеличивает воздействие NO, ингибируя фосфодиэстеразу типа 5 ("PDE5"), которая ответственна за разложение сGMP в пещеристом теле. Когда сексуальная стимуляция вызывает локальное выделение NO, ингибирование PDE5 с помощью силденафила приводит к повышенным уровням сGMP в пещеристом теле, вызывая релаксацию гладких мышц и приток крови к пещеристому телу. Напротив, 50 UPRIMA® является агонистом рецептора дофамина, который действует на центральную нервную систему. При всасывании и транспорте в мозг UPRIMA® инициирует цепные реакции, которые в результате усиливают приток крови к мужским гениталиям и эрекцию.

В соответствии с настоящим изобретением тестостерон оказывает благотворное физиологическое влияние и стимулирует как сексуальную мотивацию (т.е. либидо), так и сексуальную активность.

2. Сексуальная мотивация и либидо.

В то время как термины "сексуальная активность" и "импотенция" описывают физиологическое действие, термины "сексуальная мотивация" и "либидо" описывают психологическое действие. "Либидо" или "сексуальная мотивация", применяемые в данном описании, представляют собой параметр, измеряемый длительностью, частотой и мерой сексуальных грез, предвкушением секса, флиртом и сексуальным взаимодействием.

Как обсуждается выше, хотя врачи полагают, что эректильная дисфункция в первую очередь вызвана физиологическим механизмом, некоторые случаи все еще относят за счет психологических причин. Кроме этого, пониженное либидо может также быть реакцией на впечатления от импотенции. К сожалению, основной упор при лечении эректильной дисфункции такими фармацевтическими препаратами, как VIAGRA®, делается на физиологической механике достижения и поддержания эрекции и совсем или почти не обращается внимание на повышение сексуальной мотивации или либидо мужчин, страдающих эректильной дисфункцией. Следовательно, сохраняется необходимость в лечении нарушений сексуальной активности, например импотенции, таким образом, который позволяет преодолеть как физиологические, так и психологические проблемы, связанные с нарушением.

Ряд клинических исследований, включающих замену тестостерона у гипогонадальных мужчин, дал убедительное доказательство того, что тестостерон играет роль как в сексуальной мотивации либидо, так и в сексуальной активности. Например, исследователи сообщали, что замена тестостерона приводит к усиленным сексуальным фантазиям, половому возбуждению и желанию, спонтанной эрекции во время сна и утром, эякуляции, сексуальной активности в присутствии или в отсутствие партнера, оргазму во время коитуса или мастурбации. См. в целом Christiansen, Behavioral Correlates of Testosterone, Testosterone: Action, Deficiency, Substitution 109-111 (1998).

В. Синтез, метаболизм и регуляция тестостерона

Тестостерон, основной андроген в крови мужчин, синтезируется из холестерина. Около 500 миллионов клеток Лейдига в яичках секретируют более 95% из 6-7 мг продуцируемого в день тестостерона. Два вырабатываемых гипофизом гормона, лютеинизирующий гормон ("LH") и фолликулостимулирующий гормон ("FSH"), требуются для развития и поддержания тестикулярной функции и негативно регулируют продукцию тестостерона. Циркулирующий тестостерон превращается (метаболизирует) в различные 17-кетостероиды двумя различными путями. Тестостерон может метаболизировать в дигидротестостерон ("DHT") под действием 5 α -редуктазы или в эстрадиол ("E₂") под действием комплекса ароматазы.

98% тестостерона циркулирует в крови в виде тестостерона, связанного с белком. У мужчин около 40% связано с обладающим высоким сродством глобулином, связывающим половые гормоны ("SHBG"). Остальные 60% слабо связаны с альбумином. Следовательно, ряд показателей можно получить в клинических лабораториях. Термин "свободный" тестостерон применяют в данном описании к той части тестостерона в крови, которая не связана с белком. Термин "общий тестостерон" или "тестостерон", применяемый в данном описании, обозначает свободный тестостерон плюс тестостерон, связанный с белком. Термин "биодоступный тестостерон", применяемый в данном описании, относится к не связанному с SHBG тестостерону и включает тестостерон, слабо связанный с альбумином.

Интервалы концентраций гормонов у нормальных (здоровых) взрослых мужчин даны в представленной ниже таблице Медицинского Центра UCLA-Harbor:

Таблица 1	
Уровни гормонов у здоровых мужчин	
Гормон	Нормальный интервал
Тестостерон	298-1043 нг/дл
Свободный тестостерон	3,5-17,9 нг/дл
ДНТ	31-193 нг/дл

дисфункции, и повышения либидо путем увеличения уровня тестостерона у мужчин. Помимо этого, гель можно применять в сочетании с фармацевтическими препаратами, помогающими при лечении эректильной дисфункции, такими как VIAGRA[®], для повышения их эффективности.

5 Краткое описание фигур

На ФИГ.1(a) изображены 24-часовые фармакокинетические кривые для тестостерона у гипогонадальных мужчин до лечения с помощью 5,0 г/день AndroGel, или 10 г/день AndroGel[®], или пластыря с тестостероном (группа, начинающая лечение).

10 На ФИГ.1(b) изображены 24-часовые фармакокинетические кривые для тестостерона у гипогонадальных мужчин в первый день лечения с помощью 5,0 г/день AndroGel[®], или 10 г/день AndroGel[®], или пластыря с тестостероном (группа, начинающая лечение).

15 На ФИГ.1(c) изображены 24-часовые фармакокинетические кривые для тестостерона у гипогонадальных мужчин на 30 день лечения с помощью 5,0 г/день AndroGel[®], 10 г/день AndroGel[®] или пластыря с тестостероном (группа, начинающая лечение).

На ФИГ.1(d) изображены 24-часовые фармакокинетические кривые для тестостерона у гипогонадальных мужчин на 90 день лечения с помощью 5,0 г/день AndroGel[®], или 10 г/день AndroGel[®], или пластыря с тестостероном (группа, начинающая лечение).

20 На ФИГ.1(e) изображены 24-часовые фармакокинетические кривые для тестостерона у гипогонадальных мужчин на 180 день лечения с помощью 5,0 г/день AndroGel[®], или 10 г/день AndroGel[®], или пластыря с тестостероном (группа, заканчивающая лечение).

На ФИГ.1(f) изображены 24-часовые фармакокинетические кривые для тестостерона у гипогонадальных мужчин в 0, 1, 30, 90 и 180 день лечения с помощью 5,0 г/день AndroGel[®].

25 На ФИГ.1(g) изображены 24-часовые фармакокинетические кривые для тестостерона у гипогонадальных мужчин в 0, 1, 30, 90 и 180 день лечения с помощью 10,0 г/день AndroGel[®].

На ФИГ.1(h) изображены 24-часовые фармакокинетические кривые для тестостерона у гипогонадальных мужчин в 0, 1, 30, 90 и 180 день лечения с помощью пластыря с тестостероном.

30 На ФИГ.2(a) изображены 24-часовые фармакокинетические кривые для свободного тестостерона у гипогонадальных мужчин в 1 день лечения с помощью 5,0 г/день AndroGel[®], или 10 г/день AndroGel[®], или пластыря с тестостероном (группа, начинающая лечение).

35 На ФИГ.2(b) изображены 24-часовые фармакокинетические кривые для свободного тестостерона у гипогонадальных мужчин на 30 день лечения с помощью 5,0 г/день AndroGel[®], или 10 г/день AndroGel[®], или пластыря с тестостероном (группа, начинающая лечение).

40 На ФИГ.2(c) изображены 24-часовые фармакокинетические кривые для свободного тестостерона у гипогонадальных мужчин на 90 день лечения с помощью 5,0 г/день AndroGel[®], 10 г/день AndroGel[®] или пластыря с тестостероном (группа, начинающая лечение).

45 На ФИГ.2(d) изображены 24-часовые фармакокинетические кривые для свободного тестостерона у гипогонадальных мужчин на 180 день лечения с помощью 5,0 г/день AndroGel[®], или 10 г/день AndroGel[®], или пластыря с тестостероном (группа, заканчивающая лечение).

На ФИГ.2(e) изображены 24-часовые фармакокинетические кривые для свободного тестостерона у гипогонадальных мужчин в 0, 1, 30, 90 и 180 день лечения с помощью 5,0 г/день AndroGel[®].

50 На ФИГ.2(f) изображены 24-часовые фармакокинетические кривые для свободного тестостерона у гипогонадальных мужчин в 0, 1, 30, 90 и 180 день лечения с помощью 10,0 г/день AndroGel[®].

На ФИГ.2(g) изображены 24-часовые фармакокинетические кривые для тестостерона у

гипогонадальных мужчин в 0, 1, 30, 90 и 180 день лечения с помощью пластыря с тестостероном.

На ФИГ.3 изображены кривые концентрации DHT в дни с 0 по 180 у гипогонадальных мужчин, получающих либо 5,0 г/день AndroGel®, или 10 г/день AndroGel®, или пластырь с тестостероном (группа, начинающая лечение).

На ФИГ.4 изображены кривые концентрации DHT/T в дни с 0 по 180 у гипогонадальных мужчин, получающих либо 5,0 г/день AndroGel®, или 10 г/день AndroGel®, или пластырь с тестостероном (группа, начинающая лечение).

На ФИГ.5 изображены кривые концентрации тотального (общего) андрогена (DHT/T+T) в дни с 0 по 180 у гипогонадальных мужчин, получающих либо 5,0 г/день AndroGel®, или 10 г/день AndroGel®, или пластырь с тестостероном (группа, начинающая лечение).

На ФИГ.6 изображены кривые концентрации E₂ в дни с 0 по 180 у гипогонадальных мужчин, получающих либо 5,0 г/день AndroGel®, или 10 г/день AndroGel®, или пластырь с тестостероном (группа, начинающая лечение).

На ФИГ.7 изображены кривые концентрации SHBG в дни с 0 по 180 у гипогонадальных мужчин, получающих либо 5,0 г/день AndroGel®, или 10 г/день AndroGel®, или пластырь с тестостероном (группа, начинающая лечение).

На ФИГ.8(a) изображены кривые концентрации FSH в дни с 0 по 180 у мужчин с первичным гипогонадизмом, получающих либо 5,0 г/день AndroGel®, или 10 г/день AndroGel®, или пластырь с тестостероном (группа, начинающая лечение).

На ФИГ.8(b) изображены кривые концентрации FSH в дни с 0 по 180 у мужчин со вторичным гипогонадизмом, получающих либо 5,0 г/день AndroGel®, или 10 г/день AndroGel®, или пластырь с тестостероном (группа, начинающая лечение).

На ФИГ.8(c) изображены кривые концентрации FSH в дни с 0 по 180 у мужчин с возрастным гипогонадизмом, получающих либо 5,0 г/день AndroGel®, или 10 г/день AndroGel®, или пластырь с тестостероном (группа, начинающая лечение).

На ФИГ.8(d) изображены кривые концентрации FSH в дни с 0 по 180 у мужчин с гипогонадизмом неизвестного происхождения, получающих либо 5,0 г/день AndroGel®, или 10 г/день AndroGel®, или пластырь с тестостероном (группа, начинающая лечение).

На ФИГ.9(a) изображены кривые концентрации LH в дни с 0 по 180 у мужчин с первичным гипогонадизмом, получающих либо 5,0 г/день AndroGel®, либо 10 г/день AndroGel®, или пластырь с тестостероном (группа, начинающая лечение).

На ФИГ.9(b) изображены кривые концентрации LH в дни с 0 по 180 у мужчин со вторичным гипогонадизмом, получающих либо 5,0 г/день AndroGel®, либо 10 г/день AndroGel®, или пластырь с тестостероном (группа, начинающая лечение).

На ФИГ.9(c) изображены кривые концентрации LH в дни с 0 по 180 у мужчин с возрастным гипогонадизмом, получающих либо 5,0 г/день AndroGel®, либо 10 г/день AndroGel®, или пластырь с тестостероном (группа, начинающая лечение).

На ФИГ.9(d) изображены кривые концентрации LH в дни с 0 по 180 у мужчин с гипогонадизмом неизвестного происхождения, получающих либо 5,0 г/день AndroGel®, либо 10 г/день AndroGel®, или пластырь с тестостероном (группа, начинающая лечение).

На ФИГ.10(a) изображены кривые оценок (значений) сексуальной мотивации в дни с 0 по 180 у мужчин с гипогонадизмом, получающих либо 5,0 г/день AndroGel®, 7,5 г/день, 10 г/день AndroGel®, или пластырь с тестостероном.

На ФИГ.10(b) изображены кривые общих оценок (значений) полового влечения в дни с 0 по 180 у гипогонадальных мужчин, получающих либо 5,0 г/день AndroGel®, 7,5 г/день, 10 г/день AndroGel®, или пластырь с тестостероном.

На ФИГ. 10(c) изображены кривые оценок (значений) сексуального удовлетворения в дни с 0 по 180 у гипогонадальных мужчин, получающих либо 5,0 г/день AndroGel®, 7,5 г/день, 10 г/день AndroGel®, или пластырь с тестостероном.

На ФИГ. 11(a) изображены кривые оценок (значений) сексуальной активности в дни с 0

по 180 у гипогонадальных мужчин, получающих либо 5,0 г/день AndroGel®, 7,5 г/день, 10 г/день AndroGel®, или пластырь с тестостероном.

На ФИГ.11(b) изображены кривые оценок (значений) эффекта удовлетворения эрекции в дни с 0 по 180 у гипогонадальных мужчин, получающих либо 5,0 г/день AndroGel®, 7,5 г/день, 10 г/день AndroGel®, или пластырь с тестостероном.

На ФИГ.11(c) изображены кривые оценок (в процентах) эрекции в дни с 0 по 180 у гипогонадальных мужчин, получающих либо 5,0 г/день AndroGel®, 7,5 г/день, 10 г/день AndroGel® или пластырь с тестостероном.

Подробное описание изобретения

Хотя настоящее изобретение может быть воплощено во многих различных формах, в данном описании обсуждается несколько конкретных вариантов изобретения, но с учетом того, что настоящее описание следует рассматривать только как пояснение на примерах принципов изобретения, не претендующее на ограничение данного изобретения иллюстрируемыми примерами.

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для введения через кожу, содержащей тестостерон в водно-спиртовом геле, пригодной для лечения эректильной дисфункции и нарушений либидо. В широком аспекте настоящего изобретения в анаболическом или катаболическом пути обмена тестостерона могут применяться другие стероиды (например, андростенедион, андростенедиол, дегидроэпиандростерон, прененолон и DHT). Гель содержит один или более низший спирт, такой как этанол или изопропанол; агент, усиливающий всасывание; загуститель; и воду. Помимо этого, настоящее изобретение может, при необходимости, содержать соли, смягчители, стабилизаторы, антимикробные средства, ароматические вещества и диспергаторы.

Вещество, "усиливающее всасывание (проникновение)", "энхансер всасывания", представляет собой агент, известный как ускоритель доставки лекарственного вещества через кожу. Эти агенты также называют ускорители, адъюванты и промоторы сорбции, и в данном описании их объединяют под общим названием "энхансеры". Этот класс агентов включает агенты с различными механизмами действия, включая механизмы, улучшающие растворимость и диффузионную способность лекарственного вещества, и механизмы, повышающие всасывание через кожу за счет изменения способности роговидного слоя удерживать влагу, смягчения кожи, увеличения проницаемости кожи, действующие как вещества, способствующие проникновению (всасыванию), или открывающие волосяные фолликулы, или изменяющие состояние кожи, например пограничного слоя.

Усилитель (энхансер) всасывания по настоящему изобретению представляет собой функциональное производное жирной кислоты, которое включает изостерические модификации жирных кислот или нежирные производные жирной кислоты по карбоксильной функциональной группе или их изостерические модификации. В одном варианте изобретения функциональное производное жирной кислоты представляет собой ненасыщенную алкановую кислоту, в которой -COOH-группа замещена ее функциональным производным, таким как спирты, полиолы, амиды и их замещенными производными. Термин "жирная кислота" обозначает жирную кислоту, содержащую от четырех (4) до двадцати четырех (24) атомов углерода.

Неограничивающие примеры энхансеров всасывания включают жирные кислоты C8-C22, такие как изостеариновая кислота, октановая кислота и олеиновая кислота; жирные спирты C8-C22, такие как олеиловый спирт и лауриловый спирт; низшие алкиловые эфиры жирных кислот C8-C22, такие как этилолеат, изопропилмиристат, бутилстеарат и метиллаурат; ди(низшие)алкиловые эфиры дикарбоновых кислот C6-C8, такие как диизопропиладипинат; моноглицериды жирных кислот C8-C22, такие как глицерилмонолаурат; эфир тетрагидрофурфурилового спирта и полиэтиленгликоля; полиэтиленгликоль, пропиленгликоль; 2-(2-этоксизетокси)этанол; монометиловый эфир диэтиленгликоля; алкилариловые эфиры полиэтиленоксида; монометиловые эфиры полиэтиленоксида; диметиловые эфиры полиэтиленоксида; диметилсульфоксид; глицерин; этилацетат; ацетоуксусный эфир; N-алкилпирролидон; и терпены.

Загустители, применяемые в данном описании, могут включать анионные полимеры, такие как полиакриловая кислота (CARBPOL® от B.F. Goodrich Specialty Polymers and Chemicals Division of Cleveland, Ohio), карбоксиметилцеллюлоза и т.п. Другие загустители, энхансеры и адьюванты можно, как правило, найти в Remington's The Science and Practice of Pharmacy, Meade Publishing Co., United States Pharmacopeia/National Formulary.

Композицию применяют в "фармакологически эффективном количестве". Это означает, что концентрация тестостерона такова, что в композиции это в результате обеспечивает терапевтический уровень лекарственного вещества, доставляемого в течение времени, обусловленного применяемым гелем. Такая доставка зависит от ряда переменных, включая время, в течение которого следует использовать индивидуальную стандартную дозу, скорость выделения тестостерона из геля, площадь поверхности применения и т.д. Необходимое количество тестостерона можно определить экспериментально, исходя из скорости прохождения лекарственного вещества через гель и через кожу в случае применения с энхансерами и без них.

Один такой гель совсем недавно стал выпускаться в Соединенных Штатах под торговой маркой AndroGel® фирмой Unimed Pharmaceuticals, Inc., Deerfield, Illinois, обладателем данной заявки. В одном варианте изобретения гель содержит следующие вещества в примерных количествах:

Состав AndroGel®	
Вещество	Количество (вес/вес) на 100 г геля
Тестостерон	1,0 г
Карбопол 980	0,90 г
Изопропил миристат	0,50 г
0,1 N NaOH	4,72 г
Этанол (95 вес.%)	72,5 г*
Очищенная вода (qs)	100 г
* Соответствует 67 г этанола	

Специалист в данной области техники понимает, что количественный состав этой рецептуры может меняться, продолжая соответствовать духу и оставаясь в объеме данного изобретения. Например, композиция может содержать около 0,-10,0 г тестостерона, около 0,1-5,0 г CARBPOL, около 0,1-5,0 г изопропилмиристата и около 30,0-98 г этанола.

Терапевтически эффективное количество геля пользователь втирает на данном участке кожи. Сочетание липофильного тестостерона с водно-спиртовым гелем способствует продвижению тестостерона к внешним слоям кожи, где он всасывается, а затем медленно выделяется в кровоток. Как показывают данные, приведенные в данном описании, гель по данному изобретению имеет пролонгированное действие.

Токсичность и терапевтическую эффективность тестостерона можно определить стандартными фармацевтическими методами, например методами определения LD₅₀ (летальная доза для 50% популяции) и ED₅₀ (терапевтически эффективная доза в случае 50% популяции). Соотношение между токсическим и терапевтическим эффектами представляет собой терапевтический индекс и может быть выражен как отношение LD₅₀/ED₅₀. Предпочтительными являются соединения с большим терапевтическим индексом. Хотя соединения с побочным токсическим действием можно применять, нужно соблюдать осторожность при создании системы доставки, которая доставляет такие соединения к пораженной ткани, чтобы свести к минимуму потенциальное повреждение неинфицированных клеток и, тем самым, уменьшить побочное действие.

Настоящее изобретение дополнительно иллюстрируют нижеприведенные примеры, которые нельзя рассматривать как ограничивающие. При практическом применении настоящего изобретения, если не указано иначе, используют обычные методы фармакологии и фармацевтики, известные специалистам в данной области техники.

Примеры

Пример 1: Способ повышения сексуальной активности и либидо у гипогонадальных мужчин

Один вариант настоящего изобретения включает трансдермальное применение AndroGel® как способ повышения сексуальной активности и либидо у гипогонадальных мужчин, не вызывающий заметного раздражения кожи.

В данном примере выбирают и изучают мужчин в 16 центрах Соединенных Штатов. Возраст больных составляет 19-68 лет, и при скрининге их единичные уровни утреннего сывороточного тестостерона меньше или равны 300 нг/дл (10,4 нмоль/л). Всего зарегистрировано 227 больных, произвольно разделенных на группы: 73, 78 и 76 человек, получающих 5,0 г/день AndroGel® (доставляющего к коже 50 мг/день тестостерона, из которых всасывается около 10% или 5 мг), 10 г/день AndroGel® (доставляющего к коже 100 мг/день тестостерона, из которых всасывается около 10% или 10 мг) или пластырь (накладку) с ANDRODERM® тестостероном ("Т-накладка (пластырь)", доставляющий 50 мг/день тестостерона) соответственно.

Как показано на представленной ниже таблице, нет существенных, связанных с группами различий между исходными (базовая линия) характеристиками.

Базовые характеристики гипогонадальных мужчин			
Группа обработки	Т-пластырь	AndroGel® (5,0 г/день)	AndroGel® (10,0 г/день)
Число больных в группе	76	73	78
Возраст (лет)	51	51,3	51,0
Разброс (лет)	28-67	23-67	19-68
Рост (см)	179,3±0,9	175,8±0,8	178,6±0,8
Вес (кг)	92,7±1,6	90,5±1,8	91,6±1,5
Сывороточный тестостерон (нмоль/л)	6,40±0,41	6,44±0,39	6,49±0,37
Причины гипогонадизма			
Первичный гипогонадизм	34	26	34
Синдром Кляйнфельтера	9	5	8
Посторхизэктомия/Анорхия	2	1	3
Первичная дисфункция яичек	23	20	23
Вторичный гипогонадизм	15	17	12
Синдром Калльмана	2	2	2
Гипоталамусное гипофизарное нарушение	6	6	3
Рак гипофиза	7	9	9
Возрастной	6	13	6
Не классифицированы	21	17	26
Когда диагностирован (годы)	5,8±1,1	4,4±0,9	5,7±1,24
Число получавших ранее тестостерон	50 (65,8%)	38 (52,1%)	46 (59,0%)
Получаемое ранее лечение			
Внутримышечные инъекции	26	20	28
Трансдермальный пластырь	12	7	8
Остальное	12	11	10
Длительность лечения	5,8±1,0	5,4±0,8	4,6±0,7

Сорок один процент (94/227) от числа больных не получали ранее тестостеронзаместительной терапии. Проходившие ранее лечение больные гипогонадизмом прекратили инъекции сложного эфира тестостерона, по меньшей мере, за шесть недель, а пероральный или трансдермальный прием андрогенов за четыре недели до обследования. Помимо гипогонадизма, пациенты имеют хорошее здоровье, как видно из истории болезни, физического обследования, полного анализа крови, анализа мочи и биохимического анализа крови. Если участники исследования принимают агенты, понижающие содержание липидов, или транквилизаторы, их дозы стабилизируют, по меньшей мере, за три месяца до отбора. Менее 5% участников эксперимента получают во время исследования дополнительный кальций или витамин D. В анамнезе участников исследования отсутствуют хронические заболевания, алкогольная или лекарственная зависимость. Ректальное исследование в норме, уровень PSA менее 4 нг/мл, и скорость

тока мочи 12 мл/с или более. Пациентов не включают в исследование, если у них общее кожное заболевание, которое может влиять на всасывание тестостерона, или если в анамнезе отмечается раздражение кожи под действием пластыря (накладки) с ANDRODERM®. Исключают также пациентов, чей вес составляет менее 80% или более 140% идеального веса тела.

В ходе рандомизированного, многоцентрового параллельного исследования сравнивают действие двух доз AndroGel® с действием пластыря (накладки) с тестостероном ANDRODERM®. Проводят двойное слепое исследование действия дозы AndroGel® и исследование с открытой этикеткой для группы с пластырем с тестостероном. В течение первых трех месяцев исследования (дни 1-90) пациентов произвольно делят на группы, которые применяют 5,0 г/день AndroGel®, 10,0 г/день AndroGel® или две нескротальные наклейки (пластыри). В последующие три месяца (дни 91-180) пациенты проходят один из следующих курсов лечения: 5,0 г/день AndroGel®, 7,5 г/день AndroGel®, 10,0 г/день AndroGel® или две нескротальные наклейки (пластыри). У пациентов, получающих AndroGel®, однократно перед применением на 60-й день определяют сывороточный тестостерон и, если он окажется в норме, от 300 до 1000 нг/дл (10,4-34 нмоль/л), им оставляют первоначальную дозу. Пациентам, у которых уровень тестостерона ниже 300 нг/дл и которые сначала принимали 5,0 г/день AndroGel®, и тем, у которых уровень тестостерона выше 1000 нг/дл и которые сначала принимали 10,0 г/день AndroGel®, меняют дозу и назначают 7,5 г/день AndroGel® с 91 по 180 день.

Соответственно, на основании уровней сывороточного тестостерона, измеренных перед применением (лекарственного вещества) на 60 день, через 90 дней корректируют дозу в группах, получающих AndroGel®. Двадцати пациентам из группы, получающей 5,0 г/день AndroGel®, дозу повышают до 7,5 г/день. Двадцати пациентам из группы, получающей 10,0 г/день AndroGel®, дозу понижают до 7,5 г/день. Трем пациентам из группы, получающей пластырь с тестостероном, назначают 5,0 г/день AndroGel® вследствие непереносимости пластыря (накладки). Одному пациенту, получающему 10,0 г/день AndroGel®, назначают 5,0 г/день, а одному, получающему 5,0 г/день AndroGel®, корректируют дозу до 2,5 г/день. Количество пациентов, зарегистрированных для прохождения исследования в дни 91-180, таким образом, составляет 51, получающих 5,0 г/день AndroGel®, 40, получающих 7,5 г/день AndroGel®, 52, получающих 10,0 г/день AndroGel®, и 52, продолжающих лечение с помощью наклейки с ANDRODERM®.

А. AndroGel® и пластырь ANDRODERM®

Примерно 250 г AndroGel® упаковывают во флаконы многоразового пользования, которые подают по 2,25 г геля при каждом пуске насоса. Пациентам, которым назначено получать тестостерон в виде 5,0 г/день AndroGel®, дают один флакон AndroGel® и одну бутылку плацебо-геля (содержащего носитель, но не содержащего тестостерон), тогда как пациентам, которым назначено 10,0 г/день AndroGel®, дают два флакона активного AndroGel®. Затем пациентов инструктируют, как наносить содержимое флаконов на правое и левое плечо/предплечье и на правую и левую стороны живота поочередно. Например, в первый день исследования пациенты делают два впуска из одного флакона, по одному на правое и левое плечо/предплечье, и два впуска из второго флакона, по одному на правую и левую половину живота. На следующий день нанесение меняют местами. Чередование мест нанесения продолжают в течение всего исследования. После нанесения геля на кожу его сушат в течение нескольких минут. Пациенты тщательно моют руки водой с мылом сразу же после нанесения геля.

Группа, которой назначено 7,5 г/день AndroGel®, получает свою дозу не вслепую (с открытой этикеткой). Через 90 дней пациентам, которым назначена доза 7,5 г/день AndroGel®, дают три флакона, один, содержащий плацебо, а два других AndroGel®. Пациентов инструктируют делать один впуст из флакона с плацебо и три впуска (три нажатия) из флакона с AndroGel®, нанося на четыре различных части тела, как указано

выше.

Пластыри ANDRODERM® с тестостероном, каждый из которых доставляет 2,5 мг/день тестостерона, назначают примерно одной трети участников исследования. Этим пациентов инструктируют накладывать два пластыря с тестостероном на чистую сухую кожу спины, живота, предплечий или бедер один раз в день. Места наложения меняют примерно с

В те дни, когда происходит медицинская экспертиза, гель/пластыри наносят/накладывают после нее. В остальные дни гель или пластыри с тестостероном наносят/накладывают примерно в 8:00 утра в течение 180 дней.

В. Метод исследования и результаты.

1. Фармакокинетика гормонов

В дни 0, 1, 30, 90 и 180 у пациентов многократно берут анализы крови на тестостерон и свободный тестостерон за 30, 15 и 0 минут до и через 2, 4, 8, 12, 16 и 24 часа после нанесения AndroGel® или наложения пластыря. Помимо этого, пациенты приходят в дни 60, 120 и 150 для сдачи одного анализа крови перед нанесением геля или наложением пластыря. Сывороточные DHT, E₂, FSH, LH и SHBG определяют в образцах, взятых перед нанесением геля в дни 0, 30, 60, 90, 120, 150 и 180. Сыворотку для анализа гормонов хранят в замороженном состоянии при -20°C до момента анализа. Все измерения с образцами, взятыми у больного, на каждый гормон, если возможно, проводят в ходе одного и того же анализа. Затем анализы гормонов осуществляют в лаборатории эндокринных исследований Медицинского Центра UCLA-Harbor.

В нижеследующей таблице суммированы фармакокинетические параметры для каждого пациента:

Фармакокинетические параметры		Таблица 5
AUC ₀₋₂₄	площадь под кривой от 0 до 24 часов, определяемая по линейной формуле трапеций	
C _{base} или C ₀	Базовая концентрация	
C _{avg}	усредненная во времени концентрация в течение 24-часового интервала дозирования, определяемая как AUC ₀₋₂₄ /24	
C _{max}	максимальная концентрация в течение 24-часового интервала между дозами	
C _{min}	минимальная концентрация в течение 24-часового интервала между дозами	
T _{max}	время, когда наблюдается C _{max}	
T _{min}	время, когда наблюдается C _{min}	
Индекс флуктуации	величина изменения сывороточной концентрации в течение одного дня, вычисляемая как (C _{max} -C _{min})/C _{avg}	
Отношение Накопления	увеличение ежедневного действия лекарственного вещества при продолжительном приеме, вычисляемое как отношение AUC в стационарном режиме в конкретный день к AUC в день 1 (например, AUC _{день 30} /AUC _{день 1})	
Чистый AUC ₀₋₂₄	AUC ₀₋₂₄ в дни 30, 90, 180 - AUC ₀₋₂₄ в день 0	

а. Фармакокинетика тестостерона

(1) Методы

Уровни сывороточного тестостерона определяют после экстракции этилацетатом и гексаном методом специфичного радиоиммуноанализа ("РИА", "RIA"), используя реагенты от ICN (Costa Mesa, CA). Перекрестная реактивность антисыворотки, используемой для РИА тестостерона, составляет 2% в отношении DHT, 2,3% в отношении андростерона, 0,8% в отношении 3-β-андростандиола, 0,6% в отношении этиохоланолонa и менее 0,01% в отношении других проверяемых стероидов. Нижний предел измерений ("LLQ") для сывороточного тестостерона, определяемого этим методом анализа, составляет 25 нг/дл (0,87 нмоль/л). Средняя точность анализа тестостерона, определяемая при добавлении в сыворотку, не содержащую стероидов, увеличивающихся количеств тестостерона (0,9 нмоль/л - 52 нмоль/л), составляет 104% и находится в интервале 92-117%. При анализе тестостерона коэффициенты (расходимости результатов) в одном анализе и между анализами составляет 7,3 и 11,1%, соответственно, в нормальном для взрослых мужчин интервале. У нормальных взрослых мужчин концентрация тестостерона находится в интервале 298 - 1043 нг/дл (10,33 -36,17 нмоль/л), по определению Медицинского Центра UCLA-Harbor.

(2) Базовая (начальная) концентрация

Как показано в Таблицах 6(a)-6(b) и на ФИГ.1(a), на базовой линии, средние сывороточные концентрации тестостерона в течение 24 часов (C_{avg}) сходны в группах и ниже нормального интервала для взрослых. Более того, изменения сывороточной концентрации (если исходить из максимальной и минимальной концентраций в течение 24 часов, C_{max} и C_{min} , соответственно) в течение дня также аналогичны в трех группах. На ФИГ.1(a) показано, что средние уровни тестостерона имеют максимальное значение между 8 и 10 часами утра (т.е. через 0-2 ч) и минимальное значение через 8-12 часов, демонстрируя незначительное изменение сывороточного тестостерона в течение суток. Примерно у трети пациентов в каждой группе значение C_{avg} находится в нижнем интервале для нормальных взрослых мужчин в день 0 (24/73 для группы, получающей 5,0 г/день AndroGel®, 26/78 для группы, получающей 10,0 г/день AndroGel® и 25/76 для группы, использующей пластыри с тестостероном). У всех пациентов, кроме трех, на момент приема (регистрации) показатель сывороточного тестостерона составляет менее 300 нг/дл (10,4 нмоль/л).

Таблица 6(a)			
Базовые фармакокинетические параметры группы, начинающей лечение (Среднее \pm SD)			
	5,0 г/день Т-геля	10,0 г/день Т-геля	Т-пластырь
N	73	78	76
C_{avg} (нг/дл)	237 \pm 130	248 \pm 140	237 \pm 130
C_{max} (нг/дл)	328 \pm 178	333 \pm 194	314 \pm 179
T_{max}^* (ч)	4,0 (0,0-24,5)	7,9 (0,0-24,7)	4,0 (0,0-24,3)
C_{min} (нг/дл)	175 \pm 104	188 \pm 112	181 \pm 112
T_{min} (ч)	8,01 (0,0-24,1)	8,0 (0,0-24,0)	8,0 (0,0-23,9)
Индекс флуктуаций (отношение)	0,627 \pm 0,479	0,556 \pm 0,384	0,576 \pm 0,341
* Срединное значение (медиана) (Интервал*)			

Таблица 6(b)					
Базовые фармакокинетические параметры группы, заканчивающей лечение (Среднее \pm SD)					
	Дозы, получаемые в начальной \Rightarrow продолжающей стадии лечения				
	5,0 г/день Т-гель	5,0 \Rightarrow 7,5 г/день Т-гель	10,0 \Rightarrow 7,5 г/день Т-гель	10,0 г/день Т-гель	Т-пластырь
N	53	20	20	58	76
C_{avg} (нг/дл)	247 \pm 137	212 \pm 109	282 \pm 157	236 \pm 133	237 \pm 140
C_{max} (нг/дл)	333 \pm 180	313 \pm 174	408 \pm 241	307 \pm 170	314 \pm 179
T_{max}^* (ч)	4,0 (0,0-24,5)	4,0 (0,0-24,0)	19,7 (0,0-24,3)	4,0 (0,0-24,7)	4,0 (0,0-24,3)
C_{min} (нг/дл)	185 \pm 111	150 \pm 80	206 \pm 130	182 \pm 106	181 \pm 112
T_{min} (ч)	8,0(0,0-24,1)	11,9(0,0-24,0)	8,0 (0,0-23,3)	8,0 (0,0-24,1)	8,0 (0,0-24,1)
Индекс флуктуаций (отношение)	0,600 \pm 0,471	0,699 \pm 0,503	0,678 \pm 0,580	0,514 \pm 0,284	0,576 \pm 0,341
* Срединное значение (медиана, интервал)					

(3) День 1

На ФИГ.1(b) и в Таблицах 6(c)-(d) показаны фармакокинетические параметры для всех трех групп, начинающих лечение, после первого трансдермального введения тестостерона. Как правило, лечение с помощью AndroGel® и пластыря с тестостероном приводит к повышению концентраций тестостерона, достаточно большому для того, чтобы в течение немногих часов довести его до уровня в нормальном интервале. Однако даже в день 1 фармакокинетические кривые заметно отличаются в группах, применяющих AndroGel® и пластырь. Уровень сывороточного тестостерона быстрее всего поднимается в группе, применяющей пластырь с тестостероном, достигая максимальной концентрации (C_{max}) примерно за 12 часов (T_{max}). Напротив, уровень сывороточного тестостерона после нанесения AndroGel® равномерно повышается, достигая C_{max} , через 22 и 16 часов в группе, применяющей 5,0 г/день AndroGel®, и в группе, применяющей 10,0 г/день AndroGel®, соответственно.

Таблица 6(c)			
Фармакокинетические параметры тестостерона в день 1 в группе, начинающей лечение (Среднее \pm SD)			
	5,0 г/день Т-гель	10,0 г/день Т-гель	Т-пластырь

N	73	76	74
C _{avg} (нг/дл)	398±156	514±227	482±204
C _{max} (нг/дл)	560±269	748±349	645±280
T _{max} * (ч)	22,1 (0,0-25,3)	16,0 (0,0-24,3)	11,8 (1,8-24,0)
C _{min} (нг/дл)	228±122	250±143	232±132
T _{min} (ч)	1,9 (0,0-24,0)	0,0 (0,0-24,2)	1,5 (0,0-24,0)

Фармакокинетические параметры тестостерона в день 1 в группе, заканчивающей лечение (Среднее ±SD)					
N	Дозы, получаемые в начальной⇒продолжающей стадии лечения				
	5,0 г/день Т-гель	5,0⇒7,5 г/день Т-гель	10,0⇒7,5 г/день Т-гель	10,0 г/день Т-гель	Т-пластырь
53	20	19	57	74	
C _{avg} (нг/дл)	411±160	363±143	554±243	500±223	482±204
C _{max} (нг/дл)	573±285	525±223	819±359	724±346	645±280
T _{max} * (ч)	22,1 (0,0-25,3)	19,5 (1,8-24,3)	15,7 (3,9-24,0)	23,0 (0,0-24,3)	11,8 (1,8-24,0)
C _{min} (нг/дл)	237±125	204±112	265±154	245±140	232±132
T _{min} (час)	1,8 (0,0-24,0)	3,5 (0,0-24,0)	1,9 (0,0-24,2)	0,0 (0,0 - 23,8)	1,5 (0,0-24,0)
Индекс флуктуаций (отношение)	0,600±0,471	0,699±0,503	0,678±0,580	0,514±0,284	0,576±0,341

* Срединное значение (медиана, интервал)

(4) Дни 30, 90 и 180

На ФИГ.1(с) и 1(d) показана уникальная 24-часовая фармакокинетическая кривая для больных, применяющих AndroGel® в дни 30 и 90. В группах, применяющих AndroGel®, наблюдается небольшое и неустойчивое повышение уровня сывороточного тестостерона вскоре после применения дозы. Затем уровни возвращаются к относительно постоянному значению. Напротив, в группе, применяющей пластырь с тестостероном, у пациентов наблюдается подъем в течение первых 8-12 часов, плато в течение следующих 8 часов, а затем снижение до базовой линии предыдущего дня. Кроме этого, после нанесения геля как в день 30, так и в день 90, C_{avg} в группе, применяющей 10,0 г/день AndroGel®, в 1,4 раза выше, чем в группе, применяющей 5,0 г/день AndroGel®, и в 1,9 раза выше, чем в группе, применяющей пластырь с тестостероном. В группе, применяющей пластырь с тестостероном, C_{min} существенно ниже нижнего предела нормального интервала. В день 30 отношение накопления составляет 0,94 для группы, применяющей пластырь с тестостероном, что говорит об отсутствии накопления. Величины отношений накопления, равные 1,54 и 1,9, значительно выше в группе, применяющей 5,0 г/день AndroGel®, и в группе, применяющей 10,0 г/день AndroGel®, соответственно. Разница значений отношения накопления между группами сохраняется и в день 90. Эти данные показывают, что препараты AndroGel® имеют более продолжительный эффективный полупериод существования, чем пластырь с тестостероном.

На ФИГ.1(е) показана 24-часовая фармакокинетическая кривая для групп, проходящих лечение, в день 180. Как правило, что видно из Таблицы 6(е), достигнутые концентрации сывороточного тестостерона и фармакокинетические параметры аналогичны концентрациям сывороточного тестостерона и фармакокинетическим параметрам в дни 30 и 90 у тех пациентов, которые продолжают лечение в группах, к которым они первоначально произвольно отнесены. Из Таблицы 6(ф) видно, что группа пациентов, применяющих 7,5 г/день AndroGel®, неоднородна. У пациентов, которые ранее были в группе, применявшей 10,0 г/день, наблюдается тенденция иметь более высокие уровни сывороточного тестостерона, чем у пациентов, ранее применявших 5,0 г/день. В день 180 C_{avg} у пациентов, ранее применявших 10 г/день и перешедших на схему 7,5 г/день в день 90, составляет 744 нг/дл, что в 1,7 раза выше, чем C_{avg} 450 нг/дл у пациентов, перешедших на схему 7,5 г/день из группы, применяющей 5,0 г/день. Несмотря на корректировку дозы на 2,5 г/день в группе, перешедшей с 5,0 г/день на 7,5 г/день, значение C_{avg} остается более низким, чем у пациентов, остающихся в группе, применяющей 5,0 г/день. В группе 10 г/день ⇒ 7,5 г/день, значение C_{avg} аналогично значению C_{avg}, достигнутому у пациентов, остающихся в группе, продолжающей применять

10 г/день. Эти результаты наводят на мысль, что многие из этих респондентов с низкими результатами могут в действительности быть не очень послушными, податливыми пациентами. Например, если пациент не наносит как следует AndroGel® (например, предпочтительно пользуется контейнером с плацебо или наносит гель незадолго перед купанием), тогда повышение дозы не даст дополнительного положительного эффекта.

На ФИГ 1(f) - (h) сравниваются фармакокинетические кривые для групп, применяющих 5,0 г/день AndroGel®, 10,0 г/день AndroGel® и пластырь с тестостероном, в дни 0, 1, 30, 90 и 180. Как правило, средние сывороточные уровни тестостерона в группе, применяющей пластырь с тестостероном, сохраняется на нижнем пределе нормального интервала в течение всего периода лечения. Напротив, средние уровни сывороточного тестостерона сохраняются около 490-570 нг/дл для группы, применяющей 5,0 г/день AndroGel®, и 630-860 нг/дл для группы, применяющей 10,0 г/день AndroGel®.

Таблица 6(е)			
Фармакокинетические параметры тестостерона в день 1 в группе, начинающей лечение (Среднее ± SD)			
	5,0 г/день Т-гель	10,0 г/день Т-гель	Т-пластырь
День 30	N=66	N=74	N=70
C _{avg} (нг/дл)	566±262	792±294	419±163
C _{max} (нг/дл)	876±466	1200±482	576±223
T _{max} * (ч)	7.9(0.0-24.0)	7.8(0.0-24.3)	11.3(0.0-24.0)
C _{min} (нг/дл)	361±149	505±233	235±122
T _{min} (ч)	8.0(0.0-24.1)	8.0(0.0-25.8)	2.0(0.0-24.2)
Флукт. индекс (отн.)	0.857±0.331	0.895±0.434	0.823±0.289
Отн. накопления (отн.)	1.529±0.726	1.911±1.588	0.937±0.354
День 90	N=65	N=73	N=64
C _{avg} (нг/дл)	553±247	792±276	417±157
C _{max} (нг/дл)	846±444	1204±570	597±242
T _{max} * (ч)	4.0(0.0-24.1)	7.9(0.0-25.2)	8.1(0.0-25.0)
C _{min} (нг/дл)	354±147	501±193	213±105
T _{min} (ч)	4.0(0.0-25.3)	8.0(0.0-24.8)	2.0(0.0-24.0)
Флукт. индекс (отн.)	0.851±0.402	0.859±0.399	0.937±0.442
Отн. накопления (отн.)	1.615±0.859	1.927±1.310	0.971±0.453
День 180	N=63	N=68	N=45
C _{avg} (нг/дл)	520±227	722±242	403±163
C _{max} (нг/дл)	779±359	1091±437	580±240
T _{max} * (ч)	4.0(0.0-24.0)	7.9(0.0-24.0)	10.0(0.0-24.0)
C _{min} (нг/дл)	348±164	485±184	223±114
T _{min} (ч)	11.9(0.0-24.0)	11.8(0.0-27.4)	2.0(0.0-25.7)
Флукт. индекс (отн.)	0.845±0.379	0.829±0.392	0.891±0.319
Отн. накопления (отн.)	1.523±1.024	1.897±2.123	0.954±0.4105
* Срединное значение (медиана, интервал)			

Таблица 6(f)					
Фармакокинетические параметры тестостерона в дни 30, 90, 180 в группе, заканчивающей лечение (Среднее ± SD)					
Дозы, получаемые в начальной⇒продолжающей стадии лечения					
	5,0 г/день Т-гель	5,0⇒7,5 г/день Т-гель	10,0⇒7,5 г/день Т-гель	10,0 г/день Т-гель	Т-пластырь
День 30	N=47	N=19	N=19	N=55	N=70
C _{avg} (нг/дл)	604±288	472±148	946±399	739±230	419±163
C _{max} (нг/дл)	941±509	716±294	1409±556	1128±436	576±223
T _{max} * (ч)	7.9(0.0-24.0)	8.0(0.0-24.0)	8.0(0.0-24.3)	7.8(0.0-24.3)	11.3(0.0-24.0)
C _{min} (нг/дл)	387±159	296±97	600±339	471±175	235±122
T _{min} (ч)	8.1(0.0-24.1)	1.7(0.0-24.1)	11.4(0.0-24.1)	8.0(0.0-25.8)	2.0(0.0-24.2)
Флукт.индекс(отн)	0.861±0.341	0.846±0.315	0.927±0.409	0.884±0.445	0.823±0.289
Отн.акопл.(отн)	1.543±0.747	1.494±0.691	2.053±1.393	1.864±1.657	0.937±0.354
День 90	N=45	N=20	N=18	N=55	N=64
C _{avg} (нг/дл)	596±266	455±164	859±298	771±268	417±157
C _{max} (нг/дл)	931±455	654±359	1398±733	1141±498	597±242
T _{max} * (ч)	3.8(0.0-24.1)	7.7(0.0-24.0)	7.9(0.0-24.0)	7.9(0.0-25.2)	8.1(0.0-25.0)

C_{min} (нг/дл)	384±147	286±125	532±181	492±197	213±105
T_{min} (ч)	7.9 (0.0-25.3)	0.0 (0.0-24.0)	12.0 (0.0-24.1)	4.0 (0.0-24.8)	2.0 (0.0-24.0)
Флук. индекс(отн)	0.886±0.391	0.771±0.425	0.959±0.490	0.826±0.363	0.937±0.442
Отн. накопл.(отн)	1.593±0.813	1.737 ±1.145	1.752±0.700	1.952±1.380	0.971±0.453
День 180	N=44	N=18	N=19	N=48	N=41
C_{avg} (нг/дл)	555±225	450±219	744±320	713±209	408±165
C_{max} (нг/дл)	803±347	680±369	1110±468	1083±434	578±245
T_{max} (ч)	5.8 (0.0-24.0)	2.0 (0.0-24.0)	7.8 (0.0-24.0)	7.7 (0.0-24.0)	10.6 (0.0-24.0)
C_{min} (нг/дл)	371±165	302±150	505±233	485±156	222±116
T_{min} (ч)	11.9 (0.0-24.0)	9.9 (0.0-24.0)	12.0 (0.0-24.0)	8.0 (0.0-27.4)	2.0 (0.0-25.7)
Флук.индекс(отн)	0.853±0.402	0.833±0.335	0.824±0.298	0.818±0.421	0.866±0.311
Отн. накопл.(отн.)	1.541 ±0.917	NA	NA	2.061±2.445	0.969±0.415
* Срединное значение (медиана, интервал)					

(5) Пропорциональность дозы AndroGel®

В Таблице 6(g) показано увеличение AUC_{0-24} , вычисленного как среднее арифметическое, в дни 30, 90 и 180 по сравнению с базовой линией (нетто AUC_{0-24}). Чтобы определить пропорциональность дозы, проводят оценку биоэквивалентности AUC_{0-24} в логарифмическом формате, используя "лечение (обработку)" как единственный фактор. AUC сравнивают после вычитания вклада в AUC эндогенной секреции тестостерона (AUC в день 0) и корректировки на двукратную разницу применяемых доз. Отношение AUC в день 30 составляет 0,95 (90% С.И.: 0,75-1,19), а в день 90 составляет 0,92 (90% С.И.: 0,73-1,17). Когда объединяют данные дня 30 и дня 90, отношение AUC составляет 0,93 (90% С.И.: 0,79-1,10).

Данные показывают пропорциональность дозы при лечении AndroGel®. Геометрическое среднее повышения AUC_{0-24} от дня 0 до дня 30 или дня 90 вдвое больше для группы 10 г/день по сравнению с группой 5,0 г/день. Среднее увеличение сывороточного тестостерона C_{avg} - 125 нг/дл - получают при использовании каждые 2,5 г/день AndroGel®. Другими словами, данные показывают, что 0,1 г/день AndroGel® дает концентрацию сывороточного тестостерона на 5 нг/дл. Эта пропорциональность дозы помогает врачам корректировать дозу. Так как AndroGel® выпускают в пакетах по 2,5 г (содержащих по 25 мг), каждый пакет по 2,5 г дает, в среднем, повышение C_{avg} общего сывороточного тестостерона на 125 нг/дл.

Таблица 6 (g)			
Нетто AUC_{0-24} (нмоль*ч/л) в дни 30, 90 и 180 после трансдермального применения тестостерона			
	Т-пластырь	Т-гель 5,0 г/день	Т-гель 10,0 г/день
День 30	154±18	268±28	446±30
День 90	157±20	263±29	461±28
День 180	160±25	250±32	401±27

Увеличение AUC_{0-24} по сравнению с базовой линией до начала исследования в группах 10,0 г/день и 5,0 г/день примерно в 2,7 и 1,7 раз больше, чем при применении пластыря с тестостероном. Эти фигуры также указывают, что пластырь ANDRODERM®, который вызывает увеличение C_{avg} примерно на 180 нг/дл, эквивалентен примерно 3,5 г/день AndroGel®.

б. Фармакокинетика концентрации свободного тестостерона сыворотки

(1) Методы

Свободный тестостерон сыворотки определяют методом РИА (RIA) диализата, после равновесного диализа в течение ночи, используя те же реагенты РИА, что и в анализе тестостерона. Величина LLQ свободного тестостерона сыворотки, определяемая методом равновесного диализа, составляет 22 пмоль/л. Когда к сыворотке, не содержащей стероидов, добавляют увеличивающиеся дозы тестостерона в интервале, соответствующем интервалу концентраций у взрослого мужчины, увеличивающиеся количества свободного тестостерона регенерируются с коэффициентом рассеяния в интервале 11,0-18,5%. Внешние и внутренние (между анализами и в одном анализе)

коэффициенты свободного тестостерона составляют 15% и 16,8% для значений для здоровых взрослых мужчин. По оценкам Медицинского Центра UCLA-Harbor концентрации свободного тестостерона у нормальных взрослых мужчин составляют 3,48-17,9 нг/дл (121-620 пмоль/л).

5 (2) Фармакокинетические результаты

В целом, как показано в Таблице 7, фармакокинетические параметры свободного тестостерона сыворотки, как в зеркале, отражают фармакокинетические параметры общего тестостерона, как описано выше. На базовой линии (день 0) средние концентрации свободного тестостерона сыворотки (C_{avg}) аналогичны во всех трех группах и
10 соответствуют нижнему пределу для взрослых мужчин. Максимальная концентрация свободного тестостерона сыворотки наблюдается между 8 и 10 часами утра, а минимальная концентрация наблюдается примерно через 8-16. Эти данные согласуются со слабой суточной изменчивостью сывороточного тестостерона.

На ФИГ.2(a) изображены 24-часовые фармакокинетические кривые для всех трех
15 участвующих в эксперименте групп. После применения пластырей с тестостероном уровни свободного тестостерона сыворотки достигают пика через 12 часов, примерно на 4 часа раньше, чем пики, достигаемые в группах, применяющих AndroGel®. Затем уровни свободного тестостерона сыворотки падают в группе, применяющей пластырь с тестостероном, тогда как в группах, применяющих AndroGel®, уровни свободного
20 тестостерона сыворотки продолжают расти.

На ФИГ.2(b) и 2(c) показаны фармакокинетические кривые свободного тестостерона в получающих AndroGel® группах, напоминающие кривые уникального тестостерона в дни 30 и 90. После нанесения AndroGel® средние уровни свободного тестостерона сыворотки в
25 трех группах находятся в интервале нормальных значений. Аналогично результатам, полученным для общего тестостерона, C_{avg} , достигаемые в группе, применяющей 19,0 г/день, в 1,4 раза выше, чем в группе, применяющей 5,0 г/день, и в 1,7 раза выше, чем в группе, применяющей пластырь с тестостероном. Помимо этого, отношение накопления в группе, применяющей пластырь с тестостероном, значительно меньше, чем в группе, применяющей 5,0 г/день AndroGel®, и в группе, применяющей 10,0 г/день AndroGel®.

На ФИГ.2(d) показаны концентрации в финальных экспериментальных группах в день 180. Как правило, концентрации свободного тестостерона проявляют те же особенности, что и концентрации сывороточного тестостерона. 24-часовые фармакокинетические
30 параметры сходны с аналогичными параметрами в дни 30 и 90 у тех пациентов, которые остаются в трех первоначально произвольно образованных группах. И снова группа, состоящая из пациентов, которым назначено применение 7,5 г/день AndroGel®, неоднородна. C_{avg} свободного тестостерона у пациентов с корректировкой дозы 5,0→7,5 г/день сохраняется на 29% ниже, чем C_{avg} свободного тестостерона у пациентов, остающихся в группе, принимающей 5,0 г/день AndroGel®. C_{avg} свободного тестостерона у
35 пациентов, дозы которых понижают с 10,0 до 7,5 г/день, на 11% выше, чем у пациентов, остающихся в группе, принимающей 10,0 г/день.

На ФИГ.2(e) - (g) показаны концентрации свободного тестостерона в трех группах пациентов в течение 180-дневного периода лечения. И опять, уровни свободного
45 тестостерона "следуют примеру" уровней тестостерона. Средние уровни свободного тестостерона во всех трех группах находились в нормальном интервале, при этом в группе, применяющей 10,0 г/день, сохраняются более высокие уровни тестостерона, чем в группах, применяющих 5,0 г/день и пластырь с тестостероном.

Фармакокинетические параметры свободного тестостерона при окончательном лечении					
Дозы, получаемые в начальной→продолжающей стадии лечения					
	5,0 г/день Т-гель	5,0→7,5 г/день Т-гель	10,0→7,5 г/день Т-гель	10,0 г/день Т-гель	Т-пластырь
День 0	N=53	N=20	N=20	N=58	N=76
C_{avg} (нг/дл)	4.52±3.35	4.27±3.45	4.64±3.10	4.20±3.33	4.82±3.64
C_{max} (нг/дл)	5.98±4.25	6.06±5.05	6.91±4.66	5.84±4.36	6.57±4.90

	T_{max}^* (ч)	4.0 (0.0-24.5)	2.0 (0.0-24.0)	13.S (0.0-24.2)	2.1 (0.0-24.1)	3.8 (0.0-24.0)
	C_{min} (нг/дл)	3.23 \pm 2.74	3.10 \pm 2.62	3.14 \pm 2.14	3.12 \pm 2.68	3.56 \pm 2.88
	T_{min} (ч)	8.0 (0.0-24.2)	9.9 (0.0-16.0)	4.0 (0.0-23.3)	8.0 (0.0-24.0)	7.9 (0.0-24.0)
	Флук.индекс(отн)	0.604 \pm 0.342	0.674 \pm 0.512	0.756 \pm 0.597	0.634 \pm 0.420	0.614 \pm 0.362
5	День 1	N=53	N=20	N=19	N=57	N=74
	C_{avg} (нг/дл)	7.50 \pm 4.83	6.80 \pm 4.82	9.94 \pm 5.04	8.93 \pm 6.09	9.04 \pm 4.81
	C_{max} (нг/дл)	10.86 \pm 7.45	10.10 \pm 7.79	15.36 \pm 7.31	13.20 \pm 8.61	12.02 \pm 6.14
	T_{max}^* (ч)	16.0 (0.0-25.3)	13.9 (0.0-24.3)	15.7 (2.0-24.0)	23.5 (1.8-24.3)	12.0 (1.8-24.01)
	C_{min} (нг/дл)	4.30 \pm 3.33	3.69 \pm 3.24	3.88 \pm 2.73	4.40 \pm 3.94	4.67 \pm 3.52
	T_{min} (ч)	0.0 (0.0-24.1)	1.8 (0.0-24.0)	0.0 (0.0-24.2)	0.0 (0.0-23.9)	0.0 (0.0-24.0)
10	День 30	N=47	N=19	N=19	N=55	N=70
	C_{avg} (нг/дл)	11.12 \pm 6.22	7.81 \pm 3.94	16.18 \pm 8.18	13.37 \pm 7.13	8.12 \pm 4.15
	C_{max} (нг/дл)	16.93 \pm 10.47	11.62 \pm 6.34	25.14 \pm 10.80	19.36 \pm 9.75	11.48 \pm 5.78
	T_{max}^* (ч)	8.0 (0.0-27.8)	8.0 (0.0-26.3)	8.0 (0.0-24.3)	8.0 (0.0-24.3)	8.0 (0.0-24.0)
	C_{min} (нг/дл)	6.99 \pm 3.82	4.78 \pm 3.10	9.99 \pm 7.19	8.25 \pm 5.22	4.31 \pm 3.20
15	T_{min} (ч)	4.0 (0.0-24.1)	3.5 (0.0-24.1)	11.4 (0.0-24.1)	7.8 (0.0-25.8)	2.0 (0.0-24.8)
	Флук. индекс(отн)	0.853 \pm 0.331	0.872 \pm 0.510	1.051 \pm 0.449	0.861 \pm 0.412	0.929 \pm 0.311
	Отн. накопл.(отн)	1.635 \pm 0.820	1.479 \pm 0.925	2.065 \pm 1.523	1.953 \pm 1.626	0.980 \pm 0.387
	День 90	N=45	N=20	N=18	N=55	N=64
	C_{avg} (нг/дл)	12.12 \pm 7.78	8.06 \pm 3.78	17.65 \pm 8.62	13.11 \pm 5.97	8.50 \pm 5.04
20	C_{max} (нг/дл)	18.75 \pm 1.90	10.76 \pm 4.48	25.29 \pm 12.42	18.61 \pm 8.20	12.04 \pm 6.81
	T_{max}^* (ч)	4.0 (0.0-24.0)	9.7 (0.0-24.0)	8.0 (0.0-24.0)	8.0 (0.0-25.2)	11.6 (0.0-25.0)
	C_{min} (нг/дл)	7.65 \pm 4.74	4.75 \pm 2.86	10.56 \pm 6.07	8.40 \pm 4.57	4.38 \pm 3.70
	T_{min} (ч)	8.0 (0.0-24.0)	1.9 (0.0-24.0)	5.9 (0.0-24.1)	4.0 (0.0-24.8)	2.0 (0.0-24.1)
	Флук. индекс(отн)	0.913 \pm 0.492	0.815 \pm 0.292	0.870 \pm 0.401	0.812 \pm 0.335	0.968 \pm 0.402
	Отн. накопл.(отн)	1.755 \pm 0.983	1.916 \pm 1.816	1.843 \pm 0.742	2.075 \pm 1.866	1.054 \pm 0.498
25	День 180	N=44	N=18	N=19	N=48	N=41
	C_{avg} (нг/дл)	11.01 \pm 5.24	7.80 \pm 4.63	14.14 \pm 7.73	12.77 \pm 5.70	7.25 \pm 4.90
	C_{max} (нг/дл)	16.21 \pm 7.32	11.36 \pm 6.36	22.56 \pm 12.62	18.58 \pm 9.31	10.17 \pm 5.90
	T_{max}^* (ч)	7.9 (0.0-24.0)	2.0 (0.0-23.9)	7.8 (0.0-24.0)	8.0 (0.0-24.0)	11.1 (0.0-24.0)
	C_{min} (нг/дл)	7.18 \pm 3.96	5.32 \pm 4.06	9.54 \pm 6.45	8.23 \pm 4.01	3.90 \pm 4.20
30	T_{min} (ч)	9.9 (0.0-24.2)	7.9 (0.0-24.0)	8.0 (0.0-23.2)	11.8 (0.0-27.4)	2.5 (0.0-25.7)
	Флук. индекс(отн)	0.897 \pm 0.502	0.838 \pm 0.378	0.950 \pm 0.501	0.815 \pm 0.397	0.967 \pm 0.370
	Отн. накопл.(отн)	1.712 \pm 1.071	NA	NA	2.134 \pm 1.989	1.001 \pm 0.580
* Срединное значение (медиана, интервал)						

с. Концентрации сывороточного DHT

- 35 Сывороточный DHT определяют методом РИА после обработки перманганатом калия образца после экстракции. Методы и реагенты для анализа DHT предоставлены DSL(Webster, TX). Перекрестная реактивность антисыворотки, используемой в РИА для анализа DHT, составляет 6,5% в отношении 3- β -андростандиола, 1,2% в отношении 3- α -андростандиола, 0,4% в отношении 3- α -андростандиола глюкуронида и 0,4% в
- 40 отношении тестостерона (после обработки перманганатом калия и экстракции) и менее 0,01% в отношении других стероидов. Эту низкую перекрестную активность в отношении тестостерона дополнительно подтверждают, добавляя в свободную от стероидов сыворотку 35 нмоль/л (1000 пг/дл) тестостерона и анализируя образцы на DHT.
- 45 Результаты, даже при добавлении более 35 нмоль/л тестостерона, составляют менее 0,1 нмоль DHT. LLQ сывороточного DHT в анализе составляет 0,43 нмоль/л. Средняя точность (выход) анализа DHT, определяемая при добавлении к не содержащей стероидов сыворотке различных количеств, от 0,43 нмоль/л до 9 нмоль/л, DHT, составляет 101% и колеблется в интервале 83-114%. Коэффициент дисперсии (разброс) в одном анализе и между анализами (внутри групп и между группами) DHT равен 7,8 и 16,6% соответственно
- 50 для интервала нормальных взрослых мужчин. Нормальный интервал для взрослых мужчин равен 30,7-193,2 нг/дл (1,06-6,66 нмоль/л) по определению Медицинского Центра UCLA-Harbor.

Как показано в Таблице 8, предэкспериментальные средние концентрации DHT в

сыворотке составляют 36-42 нг/дл, что близко к нижнему пределу нормального интервала, во всех трех группах, начинающих лечение. Ни у одного из пациентов концентрации DHT не превышают верхнего предела нормального интервала в день перед началом лечения, хотя почти у половины (103 пациента) концентрации ниже нижнего предела.

- 5 На ФИГ.3 показано, что после обработки разница между средними концентрациями DHT, связанная с различными группами обработки, статистически значима, при этом у пациентов, получающих AndroGel®, средняя концентрация DHT выше, чем у пациентов, применяющих пластырь, и в средних концентрациях DHT сыворотки наблюдается зависимость от дозы. Конкретно, после наложения пластыря с тестостероном средние
- 10 уровни сывороточного DHT повышаются примерно в 1,3 раза по сравнению с базовой линией. Напротив, сывороточный DHT повышается до 3,6 и 4,8 раз по сравнению с базовой линией после нанесения 5,0 г/день и 10,0 г/день AndroGel® соответственно.

15

Таблица 8							
Концентрации DHT (нг/дл) в каждый из дней обследования с начала лечения (Среднее \pm SD)							
	День 0	День 30	День 60	День 90	День 120	День 150	День 180
5,0	N=73	N=69	N=70	N=65	N=65	N=63	N=65
г/день Т-гель	36,0 \pm 19,9	117,6 \pm 74,9	122,4 \pm 99,4	130,1 \pm 99,2	121,8 \pm 89,2	144,7 \pm 110,5	143,7 \pm 105,4
10,0	N=78	N=78	N=74	N=75	N=68	N=67	N=71
г/день Т-гель	42 \pm 29,4	200,4 \pm 127,8	222,0 \pm 126,6	207,7 \pm 110,0	187,3 \pm 97,3	189,1 \pm 102,4	206,1 \pm 105,4
Т-	N=76	N=73	N=68	N=66	N=49	N=46	N=49
Пластырь	37,4 \pm 21,4	50,8 \pm 34,6	49,3 \pm 27,2	43,6 \pm 26,9	53,0 \pm 52,8	54,0 \pm 42,5	52,1 \pm 34,3
Перекрестный RX	0,6041	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001

20

- Увеличение концентраций DHT следует, по-видимому, отнести за счет концентрации и локализации в коже 5 α -редуктазы. Например, большие количества 5 α -редуктазы в
- 25 скротальной коже, вероятно, вызывает повышение концентраций DHT в пластыре TESTODERM®. Напротив, пластыри ANDRODERM® и TESTODERM TTS® вызывают слабое изменение уровней DHT вследствие того, что площадь поверхности пластыря мала и в нескротальной коже локализовано немного 5 α -редуктазы. По-видимому, AndroGel® вызывает повышение уровней DHT вследствие того, что гель наносится на сравнительно
- 30 большую поверхность кожи и, следовательно, экспонирует тестостерон с большими количествами фермента.

- До настоящего времени нет сообщений о том, что повышенные уровни DHT вызывают вредные клинические эффекты. Более того, существуют данные, свидетельствующие о том, что повышенные уровни DHT могут ингибировать рак предстательной железы.

35 d. Отношение DHT/Т

- Медицинский Центр UCLA - Harbor сообщает, что отношение DHT/Т для нормальных взрослых мужчин равно 0,052-0,328. В данном примере средние значения отношения для всех трех групп обработки в день 0 соответствуют нормальному интервалу. Как показано на ФИГ.4 и в Таблице 9, в течение 180-дневного периода наблюдаются повышения в
- 40 зависимости от обработки и концентрации. Конкретно, в группах, применяющих AndroGel®, наблюдается самое большое увеличение отношения DHT/Т. Однако средние значения отношения для всех пролечиваемых групп остается в нормальном интервале все дни обследования (экспертизы).

45

Таблица 9							
Отношение DHT/Т в каждый из дней обследования с начала лечения (Среднее \pm SD)							
	День 0	День 30	День 60	День 90	День 120	День 150	День 180
5,0	N=73	N=68	N=70	N=67	N=65	N=62	N=64
г/день Т-гель	0,198 \pm 0,137	0,230 \pm 0,104	0,256 \pm 0,132	0,248 \pm 0,121	0,266 \pm 0,119	0,290 \pm 0,119	0,273 \pm 0,160
10,0	N=78	N=77	N=74	N=74	N=68	N=67	N=71
г/день Т-гель	0,206 \pm 0,163	0,266 \pm 0,124	0,313 \pm 0,160	0,300 \pm 0,131	0,308 \pm 0,145	0,325 \pm 0,142	0,291 \pm 0,124
Т-	N=76	N=73	N=68	N=65	N=49	N=46	N=46
Пластырь	0,204 \pm 0,135	0,192 \pm 0,182	0,175 \pm 0,102	0,175 \pm 0,092	0,186 \pm 0,134	0,223 \pm 0,147	0,212 \pm 0,160
Перекрестный RX	0,7922	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0002

50

е. Общий андроген (DHT+T)

По определению Медицинского Центра UCLA - Harbor нормальная концентрация общего андрогена составляет 372-1350 нг/дл. Как показано на ФИГ.5 и в Таблице 10, средние "преддозировочные" концентрации общего андрогена ниже нижнего предела в день перед началом лечения. Концентрации общего андрогена в обеих группах, употребляющих AndroGel®, соответствуют нормальному интервалу во все дни обследования. Напротив, средние концентрации у пациентов, применяющих пластырь с тестостероном, с большим трудом укладываются в нормальный интервал в дни 60 и 120, но ниже нижнего нормального предела в дни 30, 90, 150 и 180.

Таблица 10

Общий андроген (DHT+T) (нг/дл) в каждый из дней обследования с начала лечения (Среднее±SD)

	День 0	День 30	День 60	День 90	День 120	День 150	День 180
5,0 г/день Т-гель	N=73 281±150	N=68 659±398	N=70 617±429	N=67 690±431	N=65 574±331	N=62 631±384	N=64 694±412
10,0 г/день Т-гель	N=78 307±180	N=77 974±532	N=74 1052±806	N=74 921±420	N=68 827±361	N=67 805±383	N=71 944±432
Т- Пластырь	N=76 282±159	N=73 369±206	N=68 392±229	N=65 330±173	N=49 378±250	N=46 364±220	N=46 355±202
Перекрестный RX	0,7395	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001

f. Концентрация E₂

Уровни E₂ определяют непосредственно, без экстракции, анализируя, с помощью реагентов от ICN (Costa Mesa, CA). Коэффициент вариации E₂ в одном анализе и между анализами составляет 6,5 и 7,1 соответственно. По сообщениям Медицинского Центра UCLA - Harbor интервал средней концентрации E₂ составляет 7,1-46,1 пг/мл (63-169 пмоль/л) для нормальных взрослых мужчин). LLQ E₂ составляет 18 пмоль/л. Перекрестная реактивность антитела к E₂ составляет 6,9% в отношении эстрона, 0,4% в отношении эквиленина и менее 0,01% в отношении других проверяемых стероидов. Точность анализа E₂ оценивают, вводя в свободную от стероидов сыворотку увеличивающиеся количества E₂ (18 - 275 пмоль/л). Регенерация (выход) E₂ относительно вводимого количества в среднем составляет 99,1%, интервал 95 - 101%.

На ФИГ.6 показаны концентрации E₂ в течение 180-дневного исследования. Средние концентрации E₂ перед исследованием во всех группах составляют 23-24 пг/мл. В ходе исследования уровни E₂ повышаются в среднем на 9,2% в группе, использующей пластырь с тестостероном, на 30,9% в группе, применяющей 5,0 г/день AndroGel®, и 45,5% в группе, применяющей 10,0 г/день AndroGel®. Все средние концентрации лежат внутри интервала, соответствующего норме.

Таблица 11

Концентрация эстрадиола (пг/дл) в каждый из дней обследования с начала лечения (Среднее±SD)

	День 0	День 30	День 60	День 90	День 120	День 150	День 180
5,0 г/день Т-гель	N=73 23,0±9,2	N=69 29,2±11,0	N=69 28,1±10,0	N=67 31,4±11,9	N=64 28,8±9,9	N=65 30,8±12,5	N=65 32,3±13,8
10,0 г/день Т-гель	N=78 24,5±9,5	N=78 33,7±11,5	N=74 36,5±13,5	N=75 37,8±13,3	N=71 34,6±10,4	N=66 35,0±11,1	N=71 36,3±13,9
Т- Пластырь	N=76 23,8±8,2	N=72 25,8±9,8	N=68 24,8±8,0	N=66 25,7±9,8	N=50 25,7±9,4	N=49 27,0±9,2	N=49 26,9±9,5
Перекрестный RX	0,6259	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0009	0,0006

Полагают, что E₂ важен для поддержания прочности костей. Помимо этого, E₂ оказывает положительное влияние на показатели сывороточных липидов.

g. Концентрации сывороточного SHBG

Уровни сывороточного SHBG определяют иммунофлуоресцентным анализом (ИФА, "FIA") с реагентами от фирмы Delfia (Wallac, Gaithersburg, MD). Коэффициенты внутри- и между анализами составляют 5% и 12% соответственно. LLQ равен 0,5 нмоль/л. По оценке Медицинского Центра UCLA - Harbor интервал для здоровых взрослых мужчин в анализе SHBG составляет 0,8-46,6 нмоль/л.

Как показано на ФИГ.7 и в Таблице 12, уровни сывороточного SHBG аналогичны и находятся в интервале значений для здоровых взрослых мужчин в трех обрабатываемых группах на базовой линии. Ни в одной из обрабатываемых групп не наблюдается значительных изменений по сравнению с базовыми показателями ни в какой день визита к врачу. После замещения тестостерона наблюдается слабое понижение уровней сывороточного SHBG во всех трех группах. Наиболее заметное изменение наблюдается в группе, применяющей 10,0 г/день AndroGel®.

Таблица 12							
Концентрация SHBG(нмоль/л) в каждый из дней обследования с начала лечения (Среднее \pm SD)							
	День 0	День 30	День 60	День 90	День 120	День 150	День 180
5,0	N=73	N=69	N=69	N=67	N=66	N=65	N=65
г/день Т-гель	26,2 \pm 14,9	24,9 \pm 14,0	25,9 \pm 14,4	25,5 \pm 14,7	25,2 \pm 14,1	24,9 \pm 12,9	24,2 \pm 13,6
10,0	N=78	N=78	N=75	N=75	N=72	N=68	N=71
г/день Т-гель	26,6 \pm 17,8	24,8 \pm 14,5	25,2 \pm 15,5	23,6 \pm 14,7	25,5 \pm 16,5	23,8 \pm 12,5	24,0 \pm 14,5
Т-	N=76	N=72	N=68	N=66	N=50	N=49	N=49
Пластырь	30,2 \pm 22,6	28,4 \pm 21,3	28,2 \pm 23,8	28,0 \pm 23,6	26,7 \pm 16,0	26,7 \pm 16,4	25,8 \pm 15,1
Перекрестный RX	0,3565	0,3434	0,5933	0,3459	0,8578	0,5280	0,7668

b. Гонадотропины

Сывороточные FSH (ФСГ) и LH (ЛГ) определяют высокочувствительными и специфичными методами твердофазного ИФА ("ФИА") с реагентами, предоставленными фирмой Delfia (Wallac, Gaithersburg, MD). Коэффициент вариации в одном анализе для иммунофлуоресцентного анализа для LH и FSH составляет 4,3% и 5,2% соответственно, а коэффициент вариации между анализами для LH и FSH равен 11,0 и 12,0% соответственно. Как в анализе LH, так и в анализе FSH величина LLQ составляет 0,2 МЕ/л. Анализ всех образцов от одного и того же пациента проводят в одной серии. По оценке Медицинского Центра UCLA - Harbor интервал для здоровых взрослых мужчин в анализе LH равен 1,0-8,1 Е/л, а для FSH этот интервал равен 1,0-6,9 Е/л.

(1) FSH (ФСГ)

В Таблице 13(a)-(d) показаны концентрации FSH в течение 180-дневного лечения в зависимости от причины гипогонадизма: (1) первичный, (2) вторичный, (3) возрастной или (4) причина неизвестна.

У пациентов с первичным гипогонадизмом проявляется интактный механизм обратной связи в том смысле, что низкие концентрации сывороточного тестостерона ассоциируются с высокими концентрациями FSH и LH. Однако вследствие тестикулярной или какой-либо другой недостаточности высокие концентрации LH неэффективны при стимулировании продуцирования тестостерона.

Вторичный гипогонадизм включает дефицит идиопатического гонадотропина или LH-рилизинг-фактора. Так как у пациентов с вторичным гипогонадизмом не наблюдается интактный механизм обратной связи, то более низкие концентрации тестостерона не ассоциируются с повышенными уровнями LH и FSH. Следовательно, у этих мужчин низкие уровни сывороточного тестостерона, но концентрация гонадотропинов в нормальном интервале.

Гипогонадизм может быть связан с возрастом. У мужчин наблюдается медленное, но непрерывное понижение среднего уровня сывороточного тестостерона, примерно, после 20-30 лет. Этот дефицит тестостерона при отсутствии его лечения может привести у мужчин более старшего возраста к ряду физиологических изменений. Конечным результатом является старческий гипогонадизм, или то, что обычно называют "мужская менопауза".

Как обсуждается выше, у пациентов с первичным гипогонадизмом есть метаболический путь ингибирования интактной обратной связи, но яички не секретируют тестостерон. В результате повышающиеся уровни сывороточного тестостерона приводят к понижению концентраций сывороточного FSH. В этом примере идентифицировано всего 94 пациента с первичным гипогонадизмом. У этих пациентов средние концентрации FSH в трех обрабатываемых группах в день 0 составляют 21-26 МЕ/мл, выше верхнего предела

нормального интервала. Как показано на ФИГ.8(а) и в Таблице 13 (а), средние концентрации FSH в ходе эксперимента снижаются при всех трех схемах лечения. Однако только в группе, получающей 10,0 г/день AndroGel®, средние концентрации понижаются до нормального интервала в течение первых 90 дней лечения. При лечении с помощью 10,0 г/день AndroGel® требуется примерно 120 дней, чтобы достичь устойчивого состояния. Средняя концентрация FSH у пациентов, получающих 5,0 г/день AndroGel®, сначала понижается, спад компенсируется к дню 30, а затем другая фаза понижения в день 120, продолжающаяся до конца лечения. Средние концентрации FSH у пациентов, применяющих пластырь с тестостероном, достигают устойчивого состояния, по-видимому, после 30 дней, но эти концентрации значительно выше нормального интервала.

Таблица 13(а)

Концентрации FSH (ФСГ) (МЕ/мл) в каждый из дней обследования в группах с начала лечения у пациентов с первичным гипогонадизмом (Среднее±SD)

	N	5 г/день	N	10 г/день	N	Т-пластырь
День 0	26	21,6±21,0	33	20,9±15,9	34	25,5±25,5
День 30	23	10,6±15,0	34	10,6±14,1	31	21,4±24,6
День 60	24	10,8±16,9	32	7,2±12,6	31	21,7±23,4
День 90	24	10,4±19,7	31	5,7±10,1	30	19,5±20,0
День 120	24	8,1±15,2	28	4,6±10,2	21	25,3±28,4
День 150	22	6,7±15,0	29	5,3±11,0	21	18,6±24,0
День 180	24	6,2±11,3	28	5,3±11,2	22	24,5±27,4

У пациентов с вторичным гипогонадизмом механизм отрицательной обратной связи с дефицитом тестостерона. Как показано на ФИГ.8 (b), у 44 пациентов с идентифицированным вторичным гипогонадизмом средние значения концентрации FSH снижаются в ходе эксперимента, хотя снижение во времени не является статистически значимым в случае пластыря с тестостероном. У пациентов в группе, получающей 5,0 г/день AndroGel®, наблюдается понижение средней концентрации FSH примерно на 35% в день 30, далее в день 60 нет очевидного понижения. Примерно через 90 дней средняя концентрация FSH у пациентов, по-видимому, медленно возвращается к значению перед лечением. В день 30 у всех пациентов из группы, получающей по 10,0 г/день AndroGel®, концентрации FSH ниже нижнего предела.

Таблица 13(b)

Концентрации FSH (ФСГ) (МЕ/мл) в каждый из дней обследования в группах с начала лечения у пациентов с вторичным гипогонадизмом (Среднее±SD)

	N	5 г/день	N	10 г/день	N	Т-пластырь
День 0	17	4,2±6,6	12	2,1±1,9	15	5,1±9,0
День 30	16	2,8±5,9	12	0,2±0,1	14	4,2±8,0
День 60	17	2,8±6,1	12	0,2±0,1	13	4,2±7,4
День 90	15	2,9±5,6	12	0,2±0,1	14	4,9±9,0
День 120	14	3,0±6,1	12	0,1±0,1	12	6,1±10,7
День 150	14	3,5±7,5	12	0,2±0,2	11	4,6±6,5
День 180	14	3,7±8,6	12	0,1±0,1	12	4,9±7,4

У двадцати пяти пациентов диагностирован возрастной гипогонадизм. Как показано на ФИГ.8(с), в группе, получающей 5,0 г/день AndroGel®, средняя концентрация FSH перед экспериментом выше нормального интервала. Средняя концентрация в этой группе становится нормальной к дню 30 и понижается более чем на 50% в дни 90 и 180. Понижение средней концентрации FSH в группе, получающей 10,0 г/день AndroGel®, более быстрое. Концентрации у всех шести пациентов падают ниже нижнего нормального предела в день 30 и остаются на этом уровне во время исследования. У шести пациентов, которые используют пластырь с тестостероном, противоречивые значения среднего уровня FSH; однако имеется общая тенденция к понижению уровней FSH при продолжении лечения.

Таблица 13(с)

Концентрации FSH (ФСГ) (мЕ/мл) в каждый из дней обследования в группах с начала лечения у пациентов с возрастным гипогонадизмом (Среднее±SD)						
	N	5 г/день	N	10 г/день	N	Т-пластырь
День 0	13	8,0±9,1	6	5,2±1,9	6	4,7±1,7
День 30	12	4,6±7,4	6	0,4±0,3	6	3,7±2,0
День 60	12	3,9±6,6	6	0,3±0,3	4	4,3±3,3
День 90	11	3,8±7,0	6	0,4±0,7	4	3,5±1,9
День 120	11	4,2±8,3	6	0,4±0,7	4	4,2±3,3
День 150	11	4,3±8,1	5	0,2±0,2	4	3,4±2,7
День 180	11	4,0±7,2	6	0,2±0,2	4	2,7±2,1

Шестьдесят четыре пациента, принимающих участие в исследовании, страдают неклассифицированным гипогонадизмом. Как показано на ФИГ.8(d), у пациентов наблюдается заметное и сравнительно быстрое уменьшение концентрации FSH во всех трех группах, при этом наибольшее понижение наблюдается в группе, получающей 10,0 г/день AndroGel®. В группе, получающей 10,0 г/день AndroGel®, понижение средней концентрации FSH в день 30 составляет около 90%, и этот эффект сохраняется до дня 180. В группе, получающей 5,0 г/день AndroGel®, средняя концентрация FSH в день 30 падает примерно на 75% и остается на этом уровне до окончания лечения. У 21 пациента в группе, использующей пластырь с тестостероном, понижение средней концентрации FSH в день 30 составляет 50%, эта тенденция продолжается до дня 90, когда концентрация составляет около одной трети от величины перед началом опыта.

Таблица 13(d) Концентрации FSH (ФСГ) (мЕ/мл) в каждый из дней обследования в группах с начала лечения у пациентов с неклассифицированным гипогонадизмом (Среднее±SD)						
	N	5 г/день	N	10 г/день	N	Т-пластырь
День 0	17	4,0±1,8	26	4,1±1,6	21	3,7±1,4
День 30	17	1,1±1,0	26	0,5±0,5	21	1,8±0,8
День 60	16	1,1±1,1	26	0,3±0,3	18	1,6±1,0
День 90	17	1,1±1,1	25	0,4±0,7	18	1,2±0,9
День 120	16	1,2±1,4	26	0,4±0,6	12	1,4±1,0
	N	5 г/день	N	10 г/день	N	Т-пластырь
День 150	17	1,4±1,4	23	0,3±0,5	12	1,4±1,0
День 180	16	1,0±0,9	24	0,4±0,4	11	1,3±0,9

Эти данные показывают, что ингибирование секреции FSH по механизму обратной связи в какой-то степени работает во всех четырех группах. В группе первичных гипогонадальных пациентов наблюдается зависимость от дозы как степени, так и скорости понижения уровней FSH. По-видимому, чувствительность процесса обратной связи понижается в группах с вторичным и возрастным гипогонадизмом, в них только самые высокие дозы тестостерона оказывают значительное и продолжительное воздействие на секрецию FSH. Напротив, ингибирование по механизму обратной связи у пациентов, не отнесенных ни к какой группе, очень чувствительно даже при самой низкой дозе экзогенного тестостерона.

(2) LH (ЛГ)

Отдельно изучают реакцию LH (ЛГ) на тестостерон для тех же самых четырех субпопуляций. В Таблицах 14(a)-(d) показаны концентрации LH в течение всего периода лечения.

Как представлено на ФИГ.9(a) и в Таблице 14(a), концентрации LH перед лечением составляют 175% от верхнего предела нормального интервала у первичных гипогонадальных пациентов. Средние концентрации LH уменьшаются в процессе лечения во всех группах. Однако только в группах, получающих AndroGel®, понижение концентраций LH достаточно велико для того, чтобы эти концентрации стали соответствовать норме. Как и в случае FSH, у мужчин с первичным гипогонадизмом, получающих AndroGel®, наблюдается зависимость от дозы как скорости, так и степени LH-ответа.

Таблица 14(a)

Концентрации LH (ЛГ) (мЕ/мл) в каждый из дней обследования у пациентов с первичным гипогонадизмом (сумма Среднее \pm SD)

	N	5 г/день	N	10 г/день	N	Т-пластырь
День 0	26	12,±12,1	33	13,9±14,9	33	13,3±14,3
День 30	23	5,6±7,6	34	5,9±8,1	31	10,9±12,9
День 60	24	6,8±9,0	32	4,8±10,0	31	10,8±11,8
День 90	24	5,9±9,5	31	4,2±11,0	30	10,0±11,7
День 120	24	6,4±11,9	28	3,8±10,4	21	11,5±11,5
День 150	22	4,4±8,5	29	4,0±11,3	21	7,4±6,0
День 180	24	4,8±6,8	28	4,0±11,9	22	11,2±10,5

Мужчины с вторичным гипогонадизмом менее восприимчивы к экзогенному тестостерону. У всех 44 пациентов с диагностированным вторичным гипогонадизмом предварительные (перед началом исследования) средние концентрации соответствуют нижнему пределу нормального интервала. Средние концентрации LH понижаются в ходе эксперимента при всех трех схемах лечения, как показано на ФИГ.9(b) и в Таблице 14(b).

Таблица 14(b)

Концентрации LH (ЛГ) (мЕ/мл) в каждый из дней обследования у пациентов с вторичным гипогонадизмом (сумма Среднее \pm SD)

	N	5 г/день	N	10 г/день	N	Т-пластырь
День 0	17	1,8±2,6	12	1,4±1,8	15	1,6±3,1
День 30	16	1,1±2,2	12	0,2±0,2	14	0,4±0,4
День 60	17	1,4±3,8	12	0,2±0,2	13	0,6±0,5
День 90	15	1,2±2,4	12	0,2±0,2	14	0,7±1,0
День 120	14	1,6±4,0	12	0,2±0,2	12	0,8±0,8
День 150	14	1,6±3,5	12	0,2±0,2	11	1,2±2,0
День 180	14	1,5±3,7	12	0,2±0,2	12	1,4±2,1

Ни у одного из 25 пациентов, страдающих возрастным гипогонадизмом, концентрации LH перед исследованием не выходят за пределы нормального интервала, как показано на ФИГ.9(c) и в Таблице 14(c). Влияние общего времени и лечения значительны для пациентов, получающих AndroGel®, но не для пациентов, использующих пластырь с тестостероном.

Таблица 14(c)

Концентрации LH (ЛГ) (мЕ/мл) в каждый из дней обследования у пациентов с возрастным гипогонадизмом (сумма Среднее \pm SD)

	N	5 г/день	N	10 г/день	N	Т-пластырь
День 0	13	3,2±1,1	6	2,4±1,8	6	2,9±0,6
День 30	12	1,1±1,0	6	0,1±0,0	6	1,8±1,1
День 60	12	0,8±0,7	6	0,2±0,3	5	3,4±2,8
День 90	11	0,9±1,2	6	0,1±0,0	4	2,3±1,4
День 120	11	1,0±1,4	6	0,1±0,0	4	2,2±1,4
День 150	11	1,3±1,5	5	0,1±0,0	4	1,9±1,2
День 180	11	1,8±2,1	6	0,1±0,0	4	1,4±1,0

Из 64 пациентов, страдающих неклассифицированным гипогонадизмом, ни у одного из них предварительная (перед началом исследования) концентрация LH не превышает верхний предел нормы. Однако, у пятнадцати процентов больных концентрации перед исследованием ниже нормы. У пациентов с неклассифицированным гипогонадизмом наблюдается сравнительно быстрое уменьшение концентрации LH во всех обрабатываемых группах, как показано на ФИГ.9(d) и в Таблице 14(d).

Таблица 14(d)

Концентрации LH (ЛГ) (мЕ/мл) в каждый из дней обследования у пациентов с неклассифицированным гипогонадизмом (сумма Среднее \pm SD)

	N	5 г/день	N	10 г/день	N	Т-пластырь
День 0	17	1,8±1,2	26	2,5±1,5	21	2,5±1,5
День 30	17	0,3±0,3	26	0,3±0,3	21	1,3±1,3
День 60	17	0,4±0,5	26	0,3±0,3	18	1,2±1,4
День 90	17	0,5±0,5	26	0,3±0,4	18	1,0±1,4
День 120	17	0,4±0,4	26	0,4±0,5	12	1,2±1,1

День 150	17	0,8±1,1	23	0,3±0,4	13	1,1±1,1
День 180	15	0,3±0,4	25	0,4±0,4	11	1,4±1,3

(3) Резюме: LH и FSH (ЛГ и ФСГ)

У пациентов, применяющих AndroGel® или пластырь с тестостероном, "стационарное гормональное состояние" достигается только после продолжительного лечения. Конкретнее, данные по FSH и LH показывают, что эти гормоны не обеспечивают стационарного состояния раньше, чем лечение продлится в течение многих недель. Так как ингибирование концентрации тестостерона под действием FSH и LH происходит по механизму отрицательной обратной связи, уровни тестостерона не достигают действительного стационарного состояния до тех пор, пока эти другие гормоны также не достигнут стационарного состояния. Однако, так как эти гормоны регулируют только эндогенный тестостерон (который слишком незначителен, чтобы его регуляция начиналась у гипогонадальных мужчин) по интактному механизму обратной связи (который может отсутствовать в зависимости от причины гипогонадизма), уровень FSH и/или LH может незначительно влиять на достигаемые в действительности уровни тестостерона. В конечном счете, пациенты не достигают "гормонального стационарного состояния" для тестостерона, даже несмотря на то что C_{avg} , C_{min} и C_{max} для тестостерона остаются относительно постоянными через несколько дней обработки.

(4) Либи́до и половая активность

Либи́до и половую функцию оценивают с помощью анкет с вопросами, на которые пациенты отвечают ежедневно в течение семи последовательных дней перед визитом в клинику в день 0 и в дни 30, 60, 90, 120, 150 и 180 в период лечения с помощью нанесения геля и наложения пластыря. Пациенты записывают, имеются ли у них дневные сексуальные грезы, предчувствие секса, ухаживание, сексуальное взаимодействие (т.е. показатели сексуальной мотивации) и оргазм, эрекция, мастурбация, эякуляция, коитус (т.е. показатели сексуальной активности) в каждый из семи дней. Оценки регистрируют цифрами как 0 (ничего нет) или 1 (есть что-то) для анализов и число дней, когда регистрируют показатель, суммируют в течение семидневного периода. Средний из четырех показателей сексуальной мотивации берут как среднюю величину сексуальной мотивации, а средний из пяти показателей половой активности берут в качестве среднего значения половой активности (0-7).

Пациенты также оценивают свой уровень сексуального желания, сексуального наслаждения и удовлетворения эрекцией по шкале Ликерта (0-7) и полноты эрекции в процентах от 0 до 100%. Пациенты оценивают свое настроение от 0 до 7. Рассчитываются еженедельные средние показатели. Подробные сведения об этой анкете даны ранее и вводятся в данное описание в качестве ссылки. См. Wang et al., Testosterone Replacement Therapy Improves Mood in Hypogonadal Men- A Clinical Research Center Study, 81 J. Clinical Endocrinology & Metabolism 3578-3583 (1996).

(а) Либи́до (половое влечение)

Как показано на ФИГ.10(а), на базовой линии сексуальная мотивация схожа во всех пролечиваемых группах. После трансдермального лечения с помощью тестостерона наблюдается значительное улучшение общей сексуальной мотивации. Однако изменение суммарной оценки по сравнению с базовой линией не различается в трех обрабатываемых группах.

Либи́до также определяют в линейной шкале по ответам на вопросы: (1) общее сексуальное желание, (2) наслаждение от сексуальной активности без партнера и (3) наслаждение от сексуальной активности с партнером. Как показано на ФИГ.10(б) и в Таблице 15, в группе в целом общее сексуальное желание увеличивается после трансдермального введения тестостерона, в этом нет отличия между группами. Сексуальное наслаждение в присутствии и в отсутствие партнера (ФИГ.10(с) и Таблицы 14 и 15) также увеличивается в группе в целом.

Таблица 15

Изменение общего сексуального желания с дня 0 до дня 180 в группах с начальной схемой лечения (Среднее ±SD)

Группа с начальной схемой-	N	День 0	N	День 180	N	Изменение от дня 0 до дня 180	Значение p в группе
5,0 г/день Т-гель	69	2,2±1,6	63	3,5±1,6	60	1,4±1,9	0,0001
10.0 г/день Т-гель	77	2,0±1,4	68	3,6±1,6	67	1,5±1,9	0,0001
Т-пластырь	72	2,0±1,6	47	3,1±1,9	45	1,6±2,1	0,0001
Значение p между группами		0,8955		0,2247		0,8579	

5

Таблица 16							
Изменение уровня сексуального наслаждения без партнера с дня 0 до дня 180 в группах с начальной схемой лечения (Среднее ±SD)							
Группа с начальной схемой	N	День 0	N	День 180	N	Изменение от дня 0 до дня 180	Значение p в группе
5,0 г/день Т-гель	60	1,5±1,9	51	1,9±1,9	44	0,8±1,4	0,0051
10.0 г/день Т-гель	63	1,2±1,4	53	2,2±1,9	48	1,1±1,6	0,0001
Т-пластырь	66	1,4±1,8	44	2,2±1,8	40	1,0±1,9	0,0026
Значение p между группами		0,6506		0,7461		0,6126	

10

Таблица 17							
Изменение уровня сексуального наслаждения с партнером с дня 0 до дня 180 в группах с начальной схемой лечения (Среднее ±SD)							
Группа с начальной схемой	N	День 0	N	День 180	N	Изменение от дня 0 до дня 180	Значение p в группе
5,0 г/день Т-гель	64	2,1±2,1	55	2,6±2,2	48	0,4±2,2	0,0148
10.0 г/день Т-гель	66	1,8±1,7	58	3,0±2,2	52	1,0±2,3	0,0053
Т-пластырь	61	1,5±1,7	40	2,2±2,4	35	0,7±2,3	0,1170
Значение p между группами		0,2914		0,1738		0,3911	

15

20

(b) Половая активность

На ФИГ.11 (a) показано, что, хотя все обрабатываемые группы на базовой линии имеют сходный показатель половой (сексуальной) активности, показатели повышаются при трансдермальном применении тестостерона во всех группах. Помимо этого, в группе самооценка пациентом удовлетворения эрекцией (ФИГ.11 (b) и Таблица 18) и процента полноты эрекции (ФИГ.11 (c) и Таблица 19) повышается также при замещении тестостерона при отсутствии значительных различий между группами. Повышение сексуальной функции не связано с дозой или с методом доставки тестостерона. Это улучшение также не связано с уровнем сывороточного тестостерона, достигаемого при использовании различных препаратов тестостерона. Эти данные наводят на мысль, что когда достигнут порог (уровень сывороточного тестостерона предположительно в нормальном интервале), происходит нормализация сексуальной функции. Увеличение уровней сывороточного тестостерона выше верхнего предела нормального интервала не дает дополнительного улучшения сексуальной мотивации или сексуальной активности.

25

30

Таблица 18							
Изменение удовлетворения продолжительностью эрекции с дня 0 до дня 180 в группах с начальной схемой лечения (Среднее ± SD)							
Группа с начальной схемой	N	День 0	N	День 180	N	Изменение от дня 0 до дня 180	Значение p в группе
5,0 г/день Т-гель	55	2,5±2,1	57	4,3±1,8	44	1,9±2,0	0,0001
10.0 г/день Т-гель	64	2,9±1,9	58	4,5±1,7	53	1,5±2,0	0,0001
Т-пластырь	45	3,4±2,1	34	1,3±2,1	20	1,3±2,1	0,0524
Значение p между группами		0,1117		0,7093		0,5090	

35

40

Таблица 19							
Изменение эрекции в процентах от полной эрекции с дня 0 до дня 180 в группах с начальной схемой лечения (Среднее ± SD)							
Группа с начальной схемой	N	День 0	N	День 180	N	Изменение от дня 0 до дня 180	Значение p в группе
5,0 г/день Т-гель	53	53,1±24,1	57	67,4±22,5	43	18,7±22,1	0,0001
10.0 г/день Т-гель	62	59,6±22,1	59	72,0±20,2	52	10,4±24,4	0,0001
Т-пластырь	47	56,5±24,7	33	66,7±26,7	19	12,7±20,3	0,0064
Значение p между группами		0,3360		0,4360		0,1947	

45

Пример 2: Метод повышения либидо у эугонадальных мужчин с пониженным половым влечением (либидо)

50

Как обсуждается выше, трансдермальное применение тестостерона с помощью AndroGel® гипогонадальными мужчинами приводит к повышению либидо и половой активности. Исследователи обнаружили, что у эугонадальных мужчин с пониженным либидо наблюдается значительное повышение сексуального интереса после инъекций

тестостерона. См. O'Carrol & Bancroft, Testosterone Therapy for Low Sexual Interest and Erectile Dysfunction in Men: A Controlled Study, Brit. J. Psychiatry 145:146-151 (1984). Таким образом, настоящий пример связан со способом лечения пониженного либидо у эугонадальных мужчин при трансдермальном применении водно-спиртового геля тестостерона для лечения таких мужчин. В одном варианте изобретения AndroGel® наносят на участок тела согласно протоколу, изложенному в Примере 1. Либидо определяют как в Примере 1. Предполагают, что у мужчин, применяющих AndroGel®, наблюдается повышение полового влечения.

Пример 3: Способ повышения либидо у эугонадальных мужчин с нормальным либидо

Как обсуждается выше, трансдермальное применение тестостерона при использовании AndroGel® приводит к повышению полового влечения (либидо) и половой активности у гипогонадальных мужчин. Исследования показали, что дозы тестостерона, более высокие, чем физиологические, даваемые эугонадальным мужчинам с нормальным либидо, приводят к значительному повышению либидо. См. Anderson et al., The effect of Exogenous Testosterone on Sexuality and Mood of Normal Men, J. Clinical Endocrinology & Metabolism 75:1505-1507 (1992); Bagatel et al., Metabolic & Behavioral Effects of High-Dose, Exogenous Testosterone in Healthy Men, J. Clinical Metabolism & Endocrinology 79:561-567 (1994). Таким образом, данный пример относится к способу повышения либидо у нормальных эугонадальных мужчин с помощью трансдермального применения водно-спиртового геля тестостерона. В одном варианте изобретения AndroGel® наносят на тело в соответствии с протоколом, представленным в Примере 1. Заявители полагают, что у мужчин, получающих AndroGel®, повышается либидо.

Пример 4: Способ повышения половой активности эугонадальных мужчин с эректильной дисфункцией

В прогнозирующем примере 10 эугонадальных мужчин с эректильной дисфункцией в возрасте 18 лет и старше произвольно делят на группы, получающие: (а) 5,0 г/день AndroGel® (доставляет к коже 50 мг/день тестостерона, из которых всасывается около 10% или 5 мг) в течение 30 дней; или (b) 10,0 г/день AndroGel® (доставляет к коже 100 мг/день тестостерона, из которых всасывается 10% или 10 мг) в течение 30 дней; или (с) ничего. Эффективность применения AndroGel® для увеличения половой активности и для лечения эректильной дисфункции определяют используя несколько методов. Первичную оценку осуществляют с помощью анкеты половой функции Международного Индекса Эректильной Функции ("IIEF"). Два вопроса из IIEF служат в качестве конечных точек исследования; следует добиться недвусмысленных ответов на вопросы о (1) способности достигать эрекции, достаточной для полового сношения, и (2) сохранении эрекции после проникновения. Возможные четкие ответы на эти вопросы: (0) нет попытки полового сношения, (1) никогда или почти никогда, (2) редко, (3) иногда, (4) в большинстве случаев и (5) почти всегда или всегда. Так же, как часть IIEF, собирают информацию о других аспектах половой функции, включая информацию об эректильной дисфункции, оргазме, желании, удовлетворении половым сношением и общем сексуальном удовлетворении. Данные о половой функции пациенты также ежедневно записывают в дневнике. Помимо этого, пациентам задают вопрос об общей эффективности и используют анкету возможного партнера. Кроме этого, уменьшение эректильной дисфункции (улучшение состояния) оценивают с помощью объективного определения твердости и длительности эрекции (RigiScan®) при использовании AndroGel® по сравнению с плацебо. Заявитель полагает, что все характеристики, полученные при тестировании, показывают улучшение по сравнению с плацебо.

Пример 5: Способ повышения половой активности эугонадальных мужчин с нормальной эрекцией

В прогнозирующем примере 10 эугонадальных мужчин с нормальной эрекцией (т.е. у них не диагностирована эректильная дисфункция) в возрасте 18 лет и старше произвольно делят на группы, получающие: (а) 5,0 г/день AndroGel® (доставляет к коже 50 мг/день

тестостерона, из которых всасывается около 10% или 5 мг) в течение 30 дней; или (b) 10,0 г/день AndroGel® (доставляет к коже 100 мг/день тестостерона, из которых всасывается 10% или 10 мг) в течение 30 дней; или (c) ничего. Эффективность применения AndroGel® для увеличения половой активности и для лечения эректильной дисфункции определяют используя несколько методов, как описано в Примере 4. Заявитель полагает, что все характеристики показывают повышение половой активности по сравнению с плацебо. Соответственно заявитель полагает, что AndroGel® можно применять при лечении здоровых (нормальных) мужчин для повышения половой активности выше их нормальной базовой линии.

Пример 6: Способ лечения мужчин с эректильной дисфункцией в сочетании с другими фармацевтическими средствами

Как обсуждается выше, трансдермальное применение тестостерона гипогонадальными мужчинами в виде AndroGel® приводит к повышению полового влечения (либидо) и половой активности. Данный пример относится к применению AndroGel® в комбинации с фармацевтическими препаратами, пригодными для лечения эректильной дисфункции. Такие фармацевтические препараты включают любой агент, который эффективно ингибирует активность фосфодиэстеразы. Подходящие ингибиторы фосфодиэстеразы включают, но без ограничения, ингибиторы фосфодиэстеразы типа III (сAMP(цАМФ)-специфическая-сGMP(цГМФ) ингибируемая форма), фосфодиэстеразы типа IV (высокоаффинная - высокоспецифическая форма сAMP) и фосфодиэстеразы типа V (цГМФ-специфическая форма). Дополнительные ингибиторы, которые могут применяться совместно по данному изобретению, представляют собой ингибиторы цГМФ-специфической фосфодиэстеразы, иные, нежели ингибиторы фосфодиэстеразы типа V.

Примеры ингибиторов фосфодиэстеразы типа III, которые могут применяться, включают, но без ограничения, бипиридины, такие как милридон и амиридон, имидазолы, такие как пироксимон и эноксимон, дигидропиридазины, такие как имазодан, 5-метил-имазодан, индолидан и ICI118233, соединения хинолинона, такие как цилостамид, цилостазол и веснаринон, и такие как беморадан, анергрелид, сигуазодан (siguazodan), треквинзин, пимобендан, SKF-914120, SKF-95654, ликсазинон и изомазол.

Примеры ингибиторов фосфодиэстеразы типа IV, применимые по данному описанию, включают, но без ограничения, ролипрам и производные ролипрама, такие как RO20-1724, нитраквазон (nitraqazon) и производные нитраквазона, такие как CP-77059 и RS-25344-00, производные ксантина, такие как денбуфиллин и ICI63197, и другие соединения, такие как EMD54622, LAS-31025 и этазолят (etazolate).

Примеры ингибиторов фосфодиэстеразы типа V включают, но без ограничения, запринаст, MY5445, дипиридамом и силденафил (sildenafil). Другие ингибиторы фосфодиэстеразы типа V описаны в Международных заявках РСТ WO 94/28902 и WO 96/16644. В предпочтительном варианте применяют ингибитор фосфодиэстеразы типа 5 ("ФДЭV"), такой как виагра (VIAGRA®, силденафилцитрат USP).

Соединения, описанные в Международной заявке РСТ WO 94/28902, представляют собой пиазолопиримидиноны. Примеры ингибиторов включают 5-(2-этокси-5-морфолиноацетилфенил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиазоло[4,3-d] пиримидин-7-он, 5-(5-морфолиноацетил-2-н-пропоксифенил)-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиазоло[4,3-d]пиримидин-7-он, 5-[2-этокси-5-(4-метил-1-пиперазинил сульфонил)-фенил]-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиазоло[4,3-d]пиримидин-7-он, 5-[2-аллилокси-5-(4-метил-1-пиперазинилсульфонил)-фенил]-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиазоло[4,3-d] пиримидин-7-он, 5-[2-этокси-5-[4-(2-пропил)-1-пиперазинилсульфонил)-фенил]-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиазоло[4,3-d]пиримидин-7-он, 5-[2-этокси-5-[4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинилсульфонил)-фенил]-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиазоло[4,3-d]пиримидин-7-он, 5-[5-[4-(2-гидроксиэтил)-2-н-пропоксифенил]-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиазоло[4,3-d]пиримидин-7-он, 5-[2-этокси-5-(4-метил-1-пиперазинилкарбонил)фенил]-1-метил-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиазоло[4,3-d] пиримидин-7-он и 5-[2-этокси-5-(1-метил-имидазолил)фенил]-1-метил-3-н-пропил-1,6-

дигидро-7Н-пиразоло[4,3-*d*]пиримидин-7-он.

Ингибиторы фосфодиэстеразы, описанные в Международной заявке PCT WO 96/16644, включают производные гризеоловой кислоты, производные 2-фенилпуринона, производные фенилпиридонов, конденсированные пиримидины, производные пиримидопиримидинов, 5 пуриновые соединения, хиназолины, производные фенилпиримидинонов, производные имидазохиноксалинонов или их аза-аналогов и др. Конкретные примеры ингибиторов фосфодиэстеразы, описываемые в WO 96/16644, включают 1,3-диметил-5-бензилпиразоло [4,3-*d*]пиримидин-7-он, 2-(2-пропоксифенил)-6-пуринос, 6-(2-пропоксифенил)-пиридо[2,3-*d*]пиримид-4(3Н)-он, 7-метилтио-4-оксо-2-(2-пропоксифенил)-3,4-дигидропиридо[4,5-*d*] 10 пиримидин, 6-гидрокси-2-(2-пропоксифенил)пиримидин-4-карбоксамид, 1-этил-3-метилимидазо[1,5-*a*]хиноксалин-4(5Н)-он, 4-фенилметиламино-6-хлор-2-(1-имидазолоил)хиназолин, 5-8-[3-(*N*-циклогексил-*N*-метилкарбамоил)пропилокси]-4,5-дигидро-4-оксо-пиридо[3,2-*e*]-пирроло[1,2-*a*]пиазин, 5'-метил-3-(фенилметил)-спиро [циклопентан-1,7'-(8'Н)-(3'Н)-имидазо[2,1-*b*]пурин]4'(5'Н)-он, 1-[6-хлор-4-(3,4- 15 метилendioксибензил)-аминохиназолин-2-ил]пиперидин-4-карбоновую кислоту, (6*R*, 9*S*)-2-(4-трифторметил-фенил)метил-5-метил-3,4,5,6а,7,8,9,9а-октагидроциклопент[4,5]имидазо [3,1-*b*]пурин-4-он, 1-трет.бутил-3-фенилметил-6-(4-пиридил)пиразоло[3,4-*d*]пиримид-4-он, 1-циклопентил-3-метил-6-(4-пиридил)-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримид-4-он, 2-бутил-1-(2-хлорбензил)-6-этоксикарбонилбензимидазол и 2-(4-карбоксипиперидино)-4-(3,4- 20 метилendioксибензил)амино-6-нитрохиназолин и 2-фенил-8-этоксиклопептимидазол.

Другие ингибиторы фосфодиэстеразы типа V, применимые в сочетании по данному изобретению, включают: IC-351 (ICOS); 4-бром-5-(пиридилметиламино)-6-[3-(4-хлорфенил)пропокси]-3(2Н)пиридазинон; моносодиевую соль 1-[4-[(1,3-бензодиоксол-5-илметил)амино]-6-хлор-2-хиназолинил]-4-пиперидинкарбоновой кислоты; (+)-цис- 25 5,6а,7,9,9а-гексагидро-2-[4-(трифторметил)-фенилметил-5-метилциклопент[4,5]имидазо [2,1-*b*]пурин-4(3Н)он; фуразоциллин; цис-2-гексил-5-метил-3,4,5,6а,7,8,9,9а-октагидроциклопент[4,5]имидазо[2,1-*b*]пурин-4-он; 3-ацетил-1-(2-хлорбензил)-2-пропилиндол-6-карбоксилат; 4-бром-5-(3-пиридилметиламино)-6-(3-(4-хлорфенил)пропокси)-3(2Н)пиридазинон; 1-метил-5-(5-морфолиноацетил-2-н- 30 пропоксифенил)-3-н-пропил-1,6-дигидро-7Н-пиразоло[4,3-*d*] пиримидин-7-он; моносодиевую соль 1-[4-[(1,3-бензодиоксол-5-илметил)амино]-6-хлор-2-хиназолинил]-4-пиперидинкарбоновой кислоты; Pharmaprojects No 4516 (Glaxo Wellcome); Pharmaprojects No 5051 (Bayer); Pharmaprojects No 5064 (Kyowa Hakko; см. WO 96/26940); Pharmaprojects No 5069 (Shering Plough); GF-196960 (Glaxo Wellcome); и Sch-51866.

35 Другие ингибиторы фосфодиэстеразы, которые могут применяться в способе по данному изобретению, включают неспецифические ингибиторы фосфодиэстеразы, такие как теофиллин, IBMX, пентоксифиллин и папаверин, и сосудорасширяющие средства прямого действия, такие как гидралазин.

Активные агенты можно применять, если требуется, в виде солей, сложных эфиров, 40 амидов, пролекарств, производных и т.п., при условии, что соль, сложный эфир, пролекарство или производное приемлемы с точки зрения фармакологии, т.е. эффективны в данном методе. Соли, сложные эфиры, амиды, пролекарства и другие производные активных агентов можно получать по стандартным методикам, известным специалистам в области синтетической органической химии и описанным, например, в J. March, Advanced 45 Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure, 4th Ed. (New York: Wiley-Interscience, 1992). Например, соли присоединения кислот получают из свободного основания по обычной методике, проводя реакцию с соответствующей кислотой. Как правило, лекарственное вещество в виде основания растворяют в полярном органическом растворителе, таком как метанол или этанол, и к нему прибавляют кислоту. Образующаяся 50 соль либо выпадает, либо ее можно высадить из раствора, добавляя менее полярный растворитель. Подходящие кислоты для получения солей присоединения кислот включают как органические кислоты, например уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, яблочную кислоту, малоновую

кислоту, янтарную кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфо-кислоту, салициловую кислоту и т.п., так и неорганические кислоты, например соляную кислоту, бромисто-водородную кислоту, серную кислоту, фосфорную кислоту и т.п. Соль присоединения кислоты можно снова превратить в свободное основание обработкой соответствующим основанием. Особенно предпочтительными солями присоединения активных агентов по данному описанию являются соли галоидоводородных кислот, такие, которые получают применяя хлористо-водородную или бромисто-водородную кислоту. И напротив, соли оснований из кислых фрагментов, которые могут присутствовать в молекуле ингибитора фосфодиэстеразы, получают аналогичным способом, применяя фармацевтически приемлемое основание, такое как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид аммония, гидроксид кальция, триметиламин и т.п. Особенно предпочтительными основными солями по данному описанию являются соли щелочных металлов, например соль натрия, соль меди. Получение сложных эфиров включает функционализацию гидроксильной и/или карбоксильной групп, которые могут присутствовать в молекуле лекарственного вещества. Сложные эфиры, как правило, представляют собой ацилзамещенные по свободным спиртовым группам, т.е. это производные карбоновых кислот формулы RCOOH , где R обозначает алкил, предпочтительно низший алкил. Сложные эфиры можно, если это требуется, снова превратить в свободные кислоты с помощью обычного гидрогенолиза или гидролиза. Амиды и пролекарства можно также получать применяя методы, известные специалистам в данной области техники или описанные в соответствующей литературе. Например, амиды можно получать из сложных эфиров, применяя соответствующие амины, или их можно получать из ангидридов или хлорангидридов кислот по реакции с аммиаком или низшим алкиламином. Пролекарства, как правило, получают присоединением по ковалентной связи фрагмента, что в результате дает соединение, терапевтически неактивное до тех пор, пока оно не будет модифицировано в процессе обмена веществ в организме пациента.

Для лечения эректильной дисфункции можно также применять другие соединения. Эти соединения включают: (a) пентоксифиллин (TRENTAL[®]); (b) йохимбина гидрохлорид (ACTIBINE[®], YOCON[®], YOHIMEX[®]); апоморфин (UPRIMA[®]); (d) альпростадил (система MUSE[®], TOPILGAN[®], CAVERJECT[®]); (e) папаверин (PAVABID[®], CERESPAN[®]); (f) фентоламин (VASOMAX[®], REGITINE[®]) и комбинации, соли, производные и энантиомеры всех вышеперечисленных соединений.

Гель, содержащий тестостерон, например AndroGel[®], применяют для того, чтобы повысить терапевтическую эффективность таких лекарственных препаратов как у гипогонадальных, так и у эугонадальных пациентов с эректильной дисфункцией. В то время как в основе действия таких фармацевтических препаратов, как VIAGRA[®], лежат преимущественно различные физиологические механизмы инициирования и поддержания эрекции, гель тестостерона, применяемый по данному изобретению, оказывает положительное физиологическое воздействие и стимулирует как сексуальную мотивацию (т.е. либидо), так и сексуальную активность. Тестостерон контролирует экспрессию гена синтазы оксида азота. См. Reilly et al., Androgenic Regulation of NO Availability in Rat Penile Erection, 18 J. Andrology 110 (1997); Park et al., Effects of Androgens on the Expression of Nitric Oxide Synthase mRNAs in Rat Corpus Cavernosum, 83 BJU Int'l. 327 (1999). Таким образом, тестостерон и другие андрогены, несомненно, играют роль в эректильной дисфункции. См. Lugg et al., The Role of Nitric Oxide in Erectile Function, 16 J. Andrology 2 (1995); Penson et al., Androgen and Pituitary Control of Penile Nitric Oxide Synthase and Erectile Function In the Rat, 55 Biology of reproduction 576 (1996); Traish et al., Effects of Castration and Androgen Replacement on Erectile Function in Rabbit Model, 140 Endocrinology 1861 (1999). Кроме того, замещение тестостерона восстанавливает активность окиси азота. См. Baba et al., Delayed Testosterone Replacement Restores Nitric Oxide Synthase Containing

Nerve Fibers and the Erectile Response in Rat Penis, BJU Int'l. 953 (2000); Garban et al., Restoration of Normal Adult Penile Erectile Response in Aged Rats by Long-Term Treatment with Androgens, 53 Biology of reproduction 1365 (1995); Marine et al., Androgen-dependent Nitric Oxide Release, in Rat Penis Correlates with Levels of Constitutive Nitric Oxide Synthase Isoenzymes, 61 Biology of reproduction 1-12 (1999).

Как указано в данном описании, адекватные уровни тестостерона важны для эрекции. В одном варианте изобретения AndroGel® наносят на поверхность тела в соответствии с протоколом, суммированным в Примере 1. Фармацевтический(ие) препарат(ы) для лечения эректильной дисфункции берут в соответствии с предписываемыми требованиями.

Например, дозы по 50 мг VIAGRA® обычно применяют за 20-40 минут до полового сношения. Комбинированный подход в особенности применим для лечения гипогонадальных мужчин, которым требуются повышенные уровни тестостерона для оптимизации эффекта VIAGRA® и сексуальной опытности в целом. В сущности, достигается синергистический эффект. AndroGel®, предпочтительно, наносят на поверхность тела в течение времени, достаточного для достижения стационарных уровней тестостерона.

В прогнозирующем примере 10 мужчин в возрасте 18 лет и старше произвольно делят на группы, получающие: (а) 5,0 г/день AndroGel® (доставляет к коже 50 мг/день тестостерона, из которых всасывается около 10% или 5 мг) в течение 30 дней плюс 50 мг силденафилцитрата за 1 час перед половым сношением, по меньшей мере через 1 день после AndroGel® терапии; или (b) 10,0 г/день AndroGel® (доставляет к коже 100 мг/день тестостерона, из которых всасывается около 10% или 10 мг) в течение 30 дней плюс 50 мг силденафилцитрата за 1 час перед половым сношением, по меньшей мере, через 1 день после AndroGel® терапии; или (с) 5,0 г/день AndroGel® (доставляет к коже 50 мг/день тестостерона, из которых всасывается около 10% или 5 мг) в течение 30 дней и ничего перед половым сношением. Либи́до, эрекцию и половую активность изучают, как описано в предыдущих Примерах. Заявитель полагает, что все тестовые характеристики показывают повышение половой активности и синергизм в комбинации.

В другом варианте изобретения комбинированную терапию осуществляют с помощью набора, содержащего как гель тестостерона, так и фармацевтический препарат для лечения эректильной дисфункции в количествах, достаточных для соответствующего дозирования лекарственных веществ. Наборы также содержат комплект инструкций для пациента.

Хотя данное изобретение описано с привлечением конкретных вариантов изобретения и конкретных примеров, следует принять во внимание, что без отступления от объема изобретения возможны другие варианты, использующие концепцию данного изобретения.

Один вариант настоящего изобретения включает трансдермальное применение геля тестостерона, вводимого совместно с оральной дозой силденафила, в качестве метода, вызывающего эректильный ответ у гипогонадальных мужчин (мужчин с ослабленной половой функцией), которые не отвечают на лечение эректильной дисфункции одним силденафилом.

В данном примере отбирали добровольцев из числа мужчин, которые не отвечают на лечение эректильной дисфункции с помощью одного силденафила, и изучали их в нескольких центрах по всем Соединенным Штатам. Исследование было двойным слепым исследованием 1% геля тестостерона (AndroGel®) и геля плацебо. Средний возраст пациентов составлял 58.5 лет. Критерии отбора пациентов включали: эректильную дисфункцию в течение, по меньшей мере, последних 3 месяцев, участие в постоянных гетеросексуальных отношениях, отсутствие ответа на лечение с помощью 100 мг силденафила (оценка в баллах 2 или 3 при ответе на каждый из вопросов 3 и 4 Международного Индекса Эректильной Функции (IIEF), см. ниже) и сывороточные уровни тестостерона от низких до нижних нормальных (<400 нг/дл собрано до 10:00 утра).

IIEF представляет собой краткую, надежную, самостоятельно применяемую анкету

эректильной функции, используемую в смешанных культурных сообществах для обнаружения изменений у пациентов, вызванных лечением. IIEF состоит из 15 вопросов, относящихся к индивидуальному сексуальному поведению. Каждый вопрос включает 6 возможных ответов (0-5, причем 0 означает отсутствие эффекта, как правило, а 5

означает отсутствие признаков (показаний), как правило). На основе анализа основных компонентов шкалы определяют пять факторов или областей (доменов) ответов: (1) Эректильная функция (EF); (2) Оргазмическая функция (OF); (3) Либи́до (сексуальное желание) (SD); (4) Удовлетворение от полового сношения (IS); (5) Общее удовлетворение (OS).

Всего 75 пациентов было зарегистрировано и произвольно разделено на группы, получающие 5.0 г/день AndroGel® (доставка к коже 50 мг/день тестостерона, из которых всасывается 10% или 5 мг) плюс 100 мг силденафила (за 1 час до полового сношения) или 5.0 г/день плацебо геля плюс 100 мг силденафила (за 1 час до полового сношения).

Субъекты получали 5 г/день AndroGel® или плацебо геля через чистую сухую кожу лопаток, плеч, и/или желудок и орально принимали 100 мг/день силденафила. Пациентов лечили в течение 12 недель. Предварительный анализ 67 субъектов на 4 неделе показал, что AndroGel® значительно повышает ответ на силденафил в областях EF, OF и OS и общую оценку IIEF в баллах по сравнению с плацебо гелем. Основные результаты включали среднее изменение по сравнению с базовой линией (BL) в домене эректильной функции IIEF. Вторичные (дополнительные) полученные показатели включали среднее изменение по сравнению с базовой линией в каждом из остальных четырех доменов и общей оценки в баллах IIEF. Оценки безопасности включали физическое исследование, урологическое исследование, PSA, показатели жизненно важных функций, лабораторные испытания и побочные эффекты.

В нижеприведенной таблице приводятся полученные показатели IIEF:

Полученные показатели IIEF			
IIEF домен	Изменение по сравнению с BL (среднее±SD)		P*
	AndroGel®+силденафил	Плацебо+силденафил	
Эректильная функция	5,65±6,66	2,97±5,13	0,037
Оргазмическая функц.	1,53±2,38	0,36±2,03	0,019
Сексуальное желание	0,44±2,02	0,00±1,68	0,211
Удовлетворение от сношения	2,21±2,33	0,70±1,94	0,250
Общее удовлетворение	1,62±2,26	0,61±1,98	0,046
Общая оценка (баллы)	10,44±13,21	4,64±9,88	0,022
*По методу дисперсионного анализа (ANOVA).			

30

35

Как показано в этой таблице, терапия тестостероном с помощью тестостерона-геля повышает эректильный ответ на силденафил и может применяться при лечении эректильной дисфункции у мужчин с низким или нижним нормальным уровнем тестостерона, которым не помогло предыдущее лечение одним силденафилом. Хотя в данном исследовании использовался силденафил тестостерона, настоящее изобретение не ограничивается только этим одним видом ингибитора фосфодиэстеразы типа 5. При осуществлении изобретения могут применяться и другие ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, в частности ВИАГРА.

45

Формула изобретения

1. Способ повышения эффективности ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5, применяемых для лечения эректильной дисфункции у мужчины, заключающийся во введении через кожу пациента фармацевтически эффективного количества тестостерона в водно-спиртовом геле в виде фармацевтической композиции, содержащей тестостерон, по меньшей мере, один из спиртов C1-C4, усилитель всасывания, загуститель и воду, наряду с применением пациентом ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5.

50

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что пациент является эугонадальным.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что ингибитором фосфодиэстеразы типа 5 является силденафил цитрат и его соли, производные и энантиомеры.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что ингибитором фосфодиэстеразы типа 5 является ВИАГРА.

5 5. Способ по п.1, отличающийся тем, что усилитель всасывания представляет собой, по меньшей мере, одну из жирных кислот C8-C22.

6. Способ по п.5, отличающийся тем, что жирная кислота содержит алкильную цепь протяженностью, по меньшей мере, в 12 углеродных атомов.

10 7. Способ по п.1, отличающийся тем, что C1-C4 спирт представляет собой, по меньшей мере, один из следующих спиртов: этанол, 2-пропанол, н-пропанол и их смеси.

8. Способ по п.1, отличающийся тем, что усилитель всасывания представляет собой изопропилмиристан.

9. Способ по п.8, отличающийся тем, что композиция содержит около 1,0 вес.% тестостерона.

15 10. Способ по п.8, отличающийся тем, что изопропилмиристан содержится в количестве около 0,5 вес.%.

11. Способ по п.1, отличающийся тем, что загустителем является CARBOPOL.

12. Способ по п.1, отличающийся тем, что фармацевтическая композиция содержит, вес.%:

20	тестостерон	0,1-10
	изопропилмиристан	0,1-5
	этанол	30-98
	загуститель	0,1-5

25 13. Способ по п.1, отличающийся тем, что пациентами являются мужчины, страдающие гипогонадизмом.

14. Способ по п.1, отличающийся тем, что пациентами являются мужчины, страдающие первичным гипогонадизмом.

15. Способ по п.1, отличающийся тем, что фармацевтическую композицию вводят ежедневно.

30 16. Способ по п.1, отличающийся тем, что введение представляет собой нанесение композиции на правое или левое предплечье или плечо и на правую или левую стороны живота один раз в день поочередно.

17. Способ по п.1, отличающийся тем, что фармацевтически эффективным количеством тестостерона является 75 мг в день.

35 18. Способ по п.1, отличающийся тем, что обеспечивают стабильные уровни тестостерона.

40 19. Набор для лечения эректильной дисфункции, содержащий ингибитор фосфодиэстеразы типа 5 и фармацевтическую композицию для чрезкожного введения в виде водно-спиртового геля, содержащего тестостерон, по меньшей мере, один из C1-C4 спиртов, усилитель всасывания, загуститель и воду.

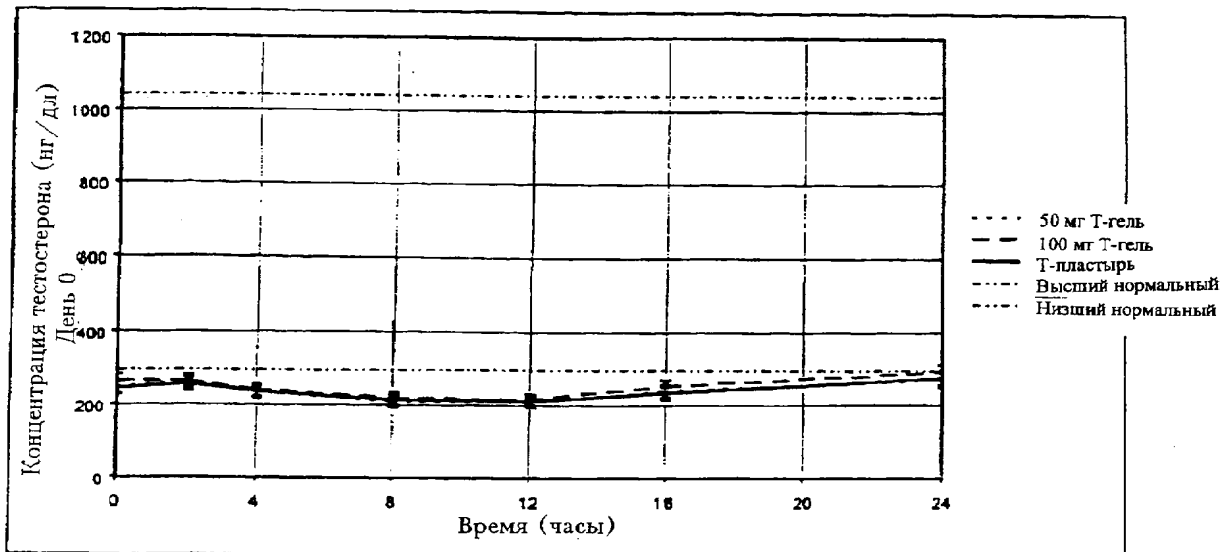
20. Набор по п.19, отличающийся тем, что ингибитором фосфодиэстеразы типа 5 является силденафил цитрат и его соли, производные и энантиомеры.

21. Набор по п.19, отличающийся тем, что ингибитором фосфодиэстеразы типа 5 является ВИАГРА.

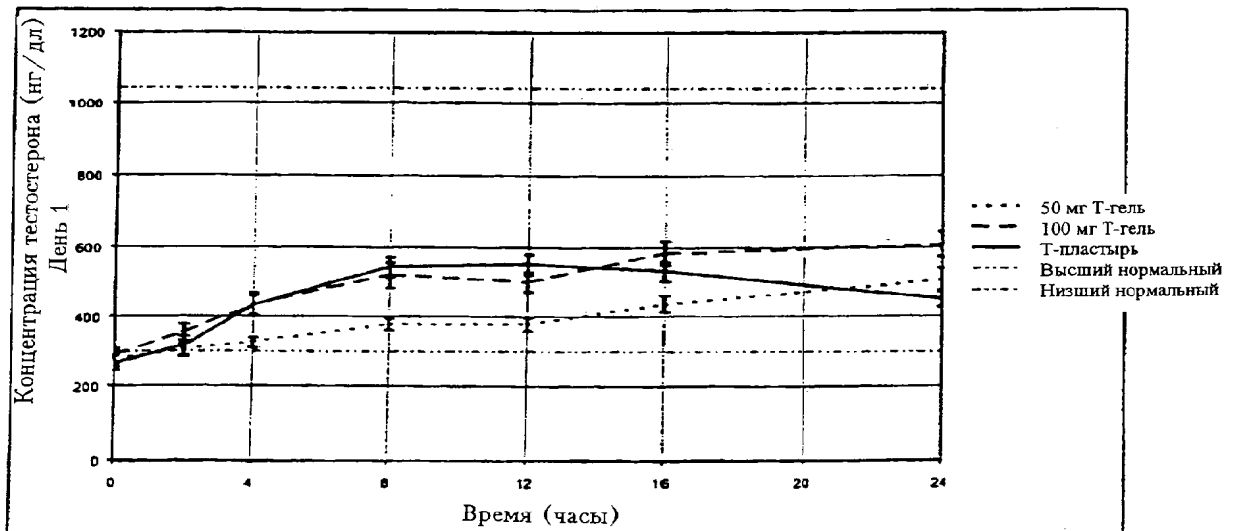
45 22. Набор по п.19, отличающийся тем, что водно-спиртовой гель содержит, вес.%:

тестостерон	0,1-10
изопропилмиристан	0,1-5
этанол	30-98
загуститель	0,1-5

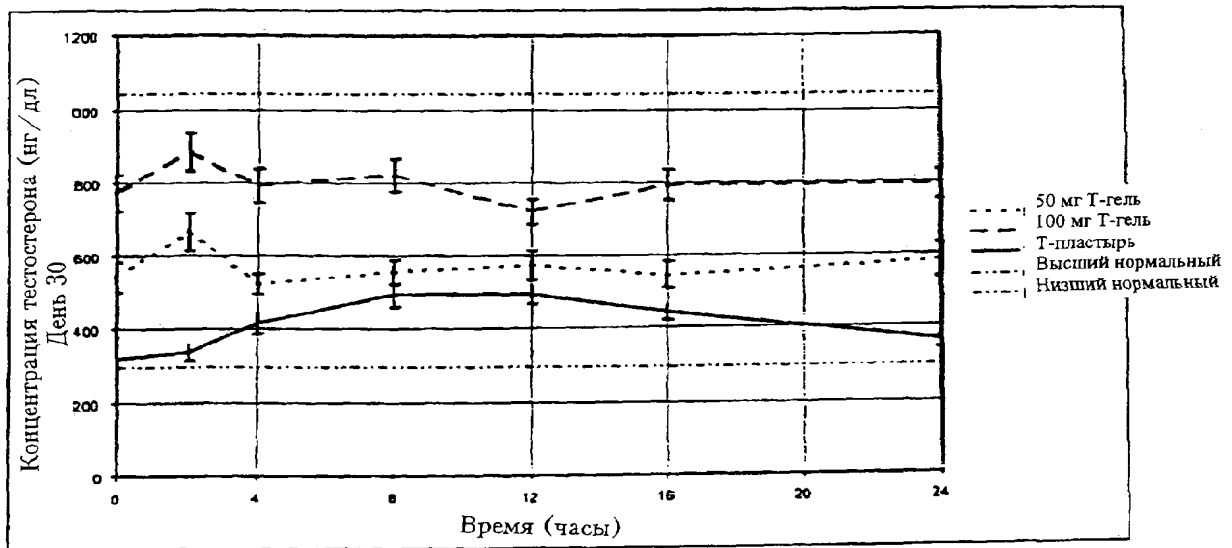
50



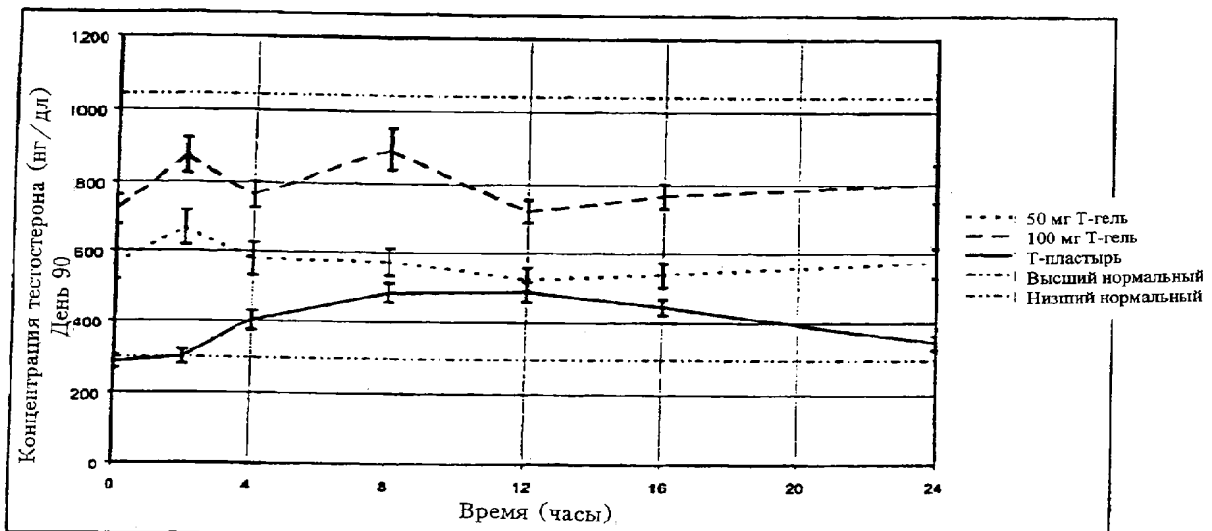
Фиг. 1(а)



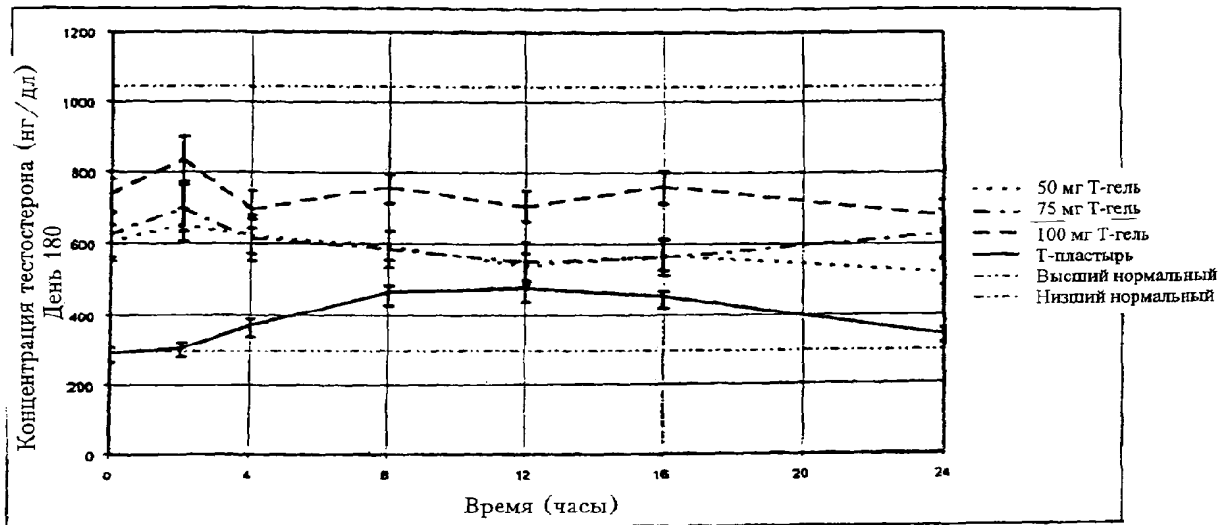
Фиг. 1(б)



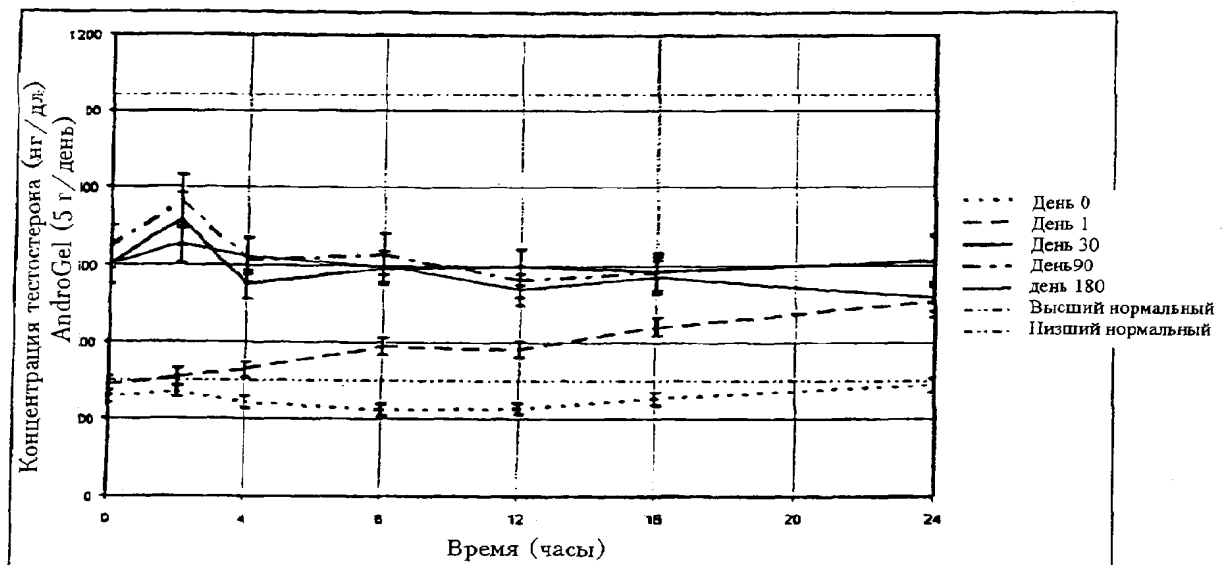
Фиг. 1(с)



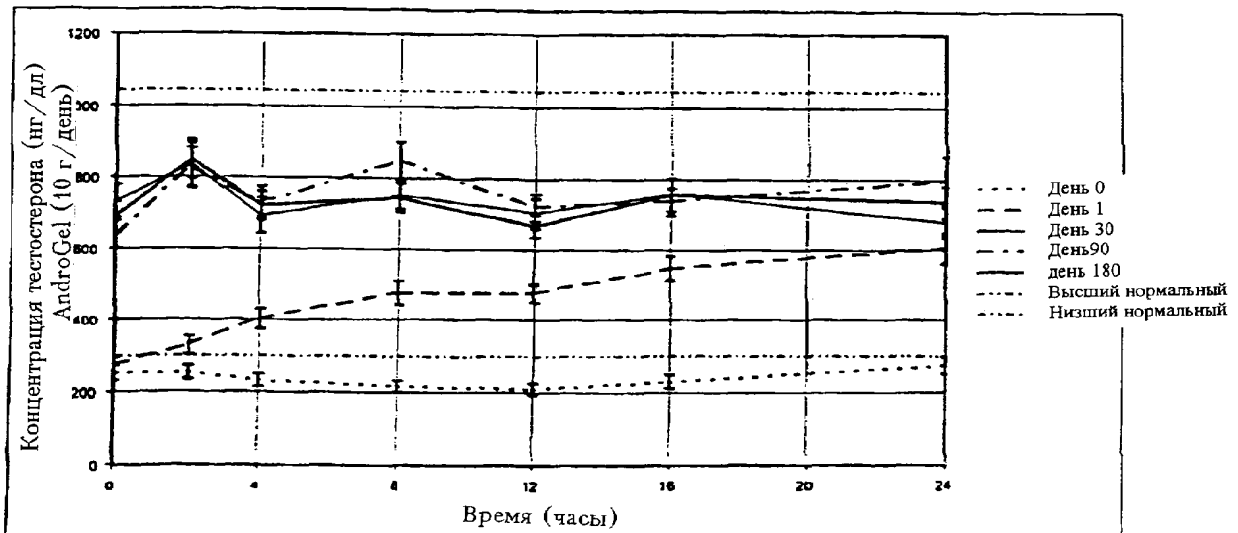
Фиг. 1(d)



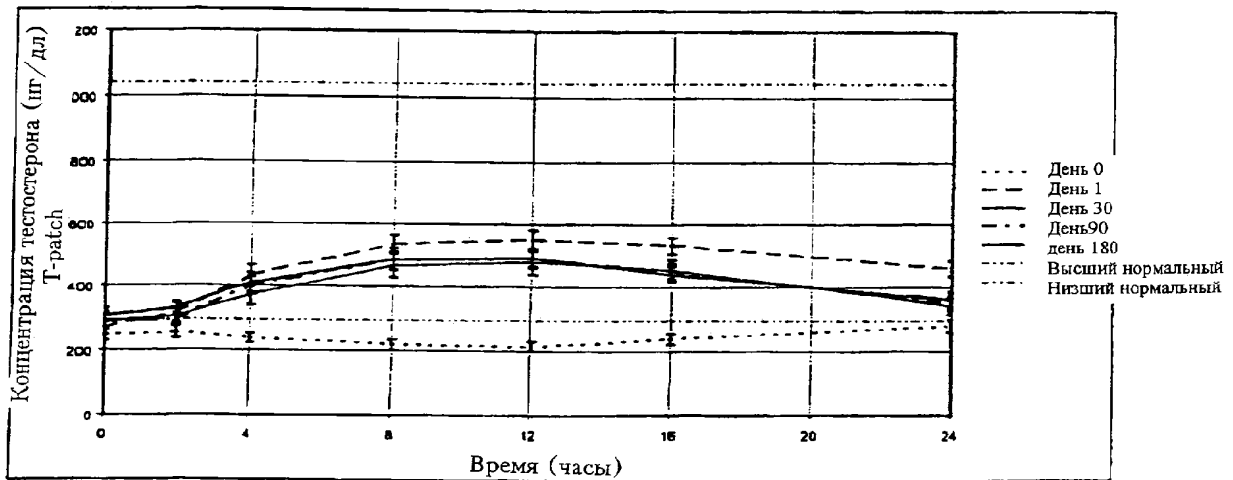
Фиг. 1(е)



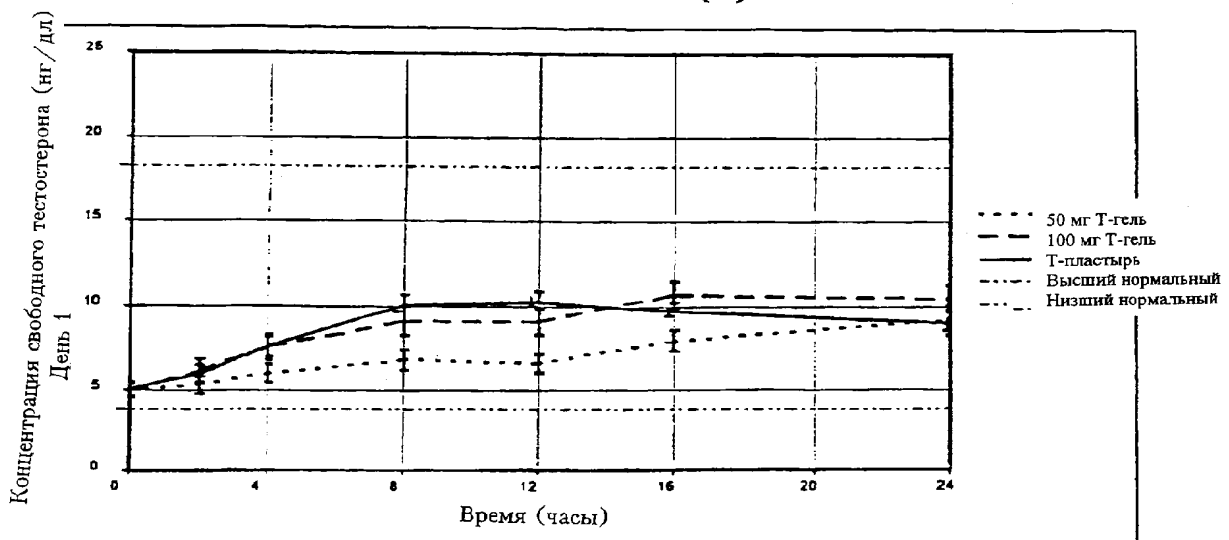
Фиг. 1(ф)



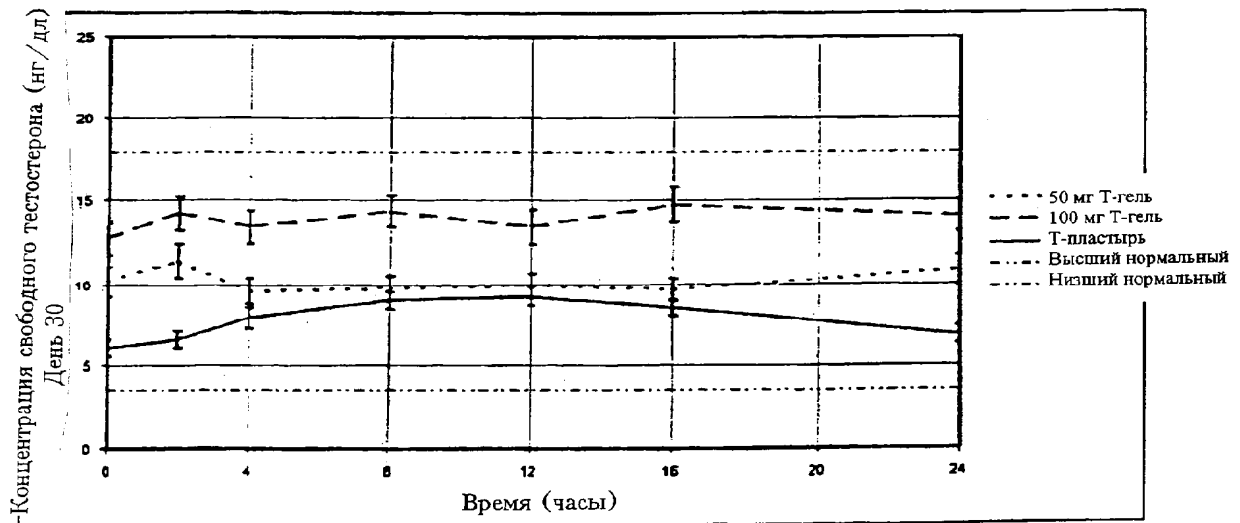
Фиг. 1(g)



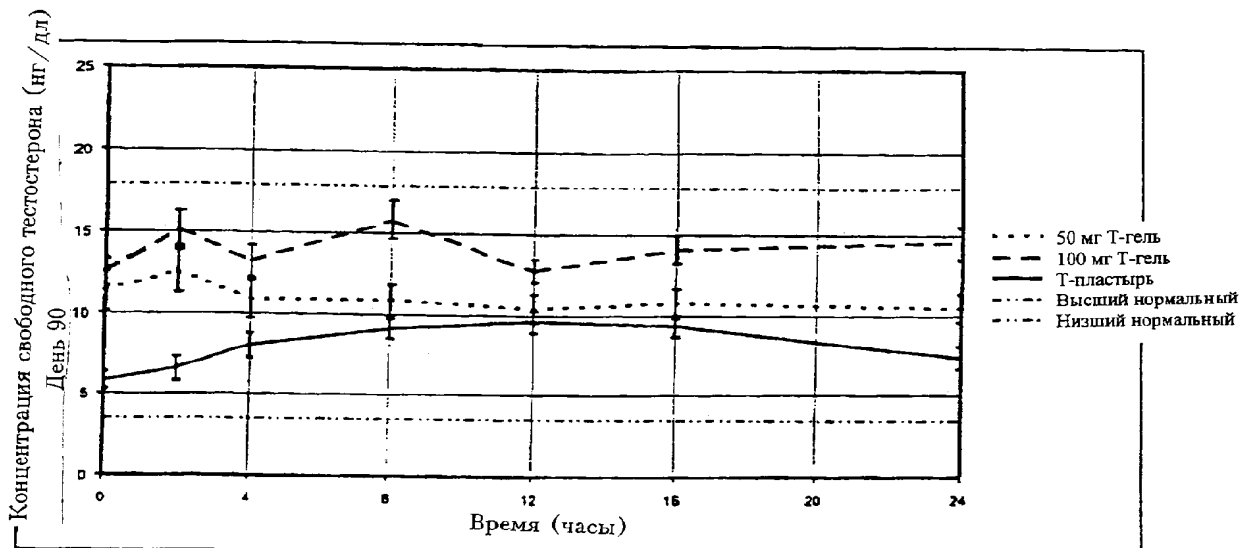
Фиг. 1(h)



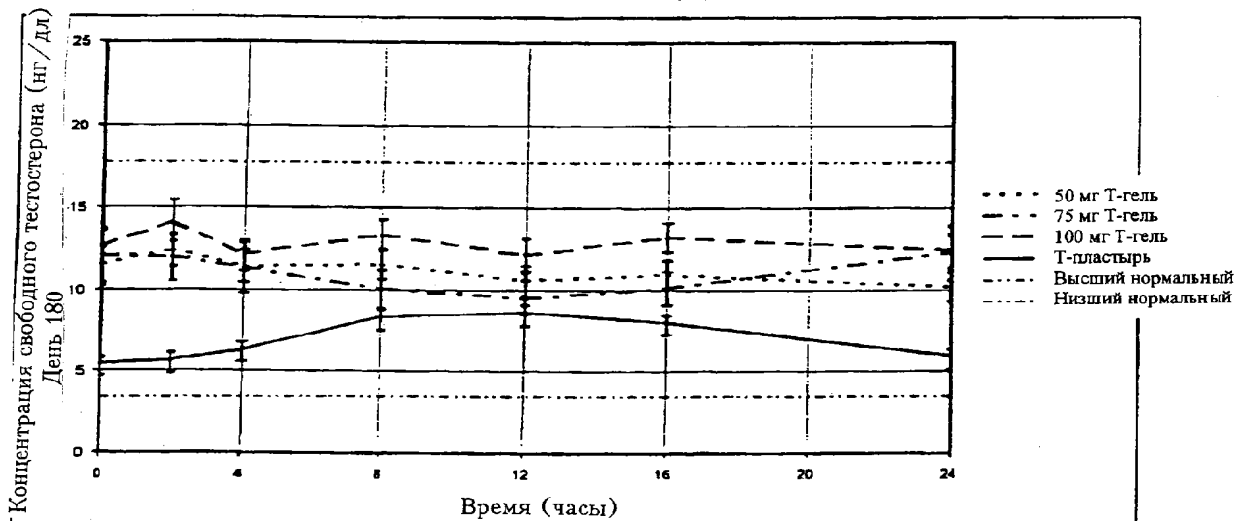
Фиг. 2(a)



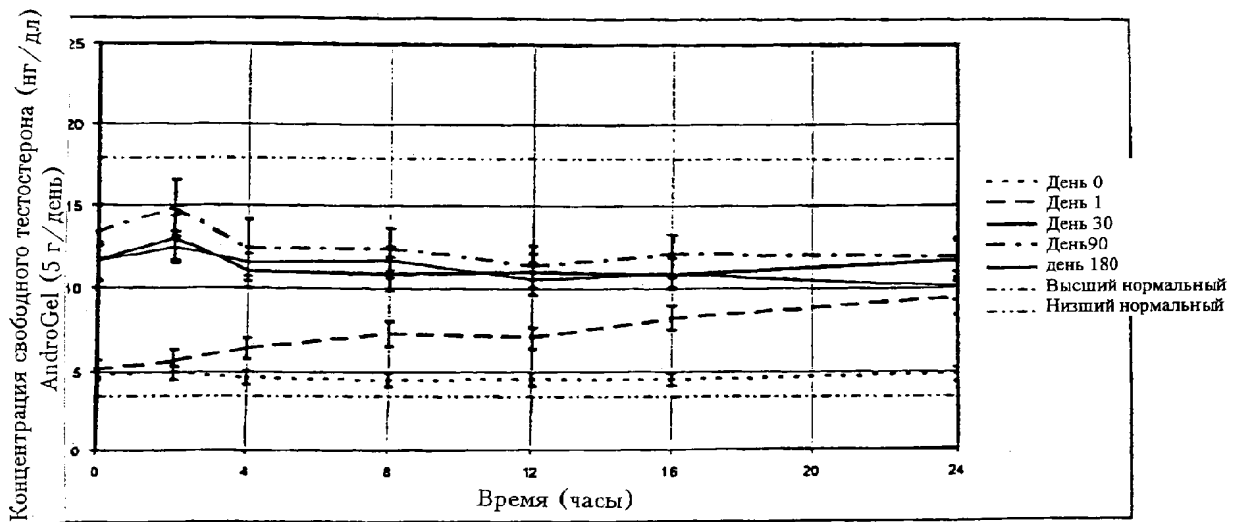
Фиг. 2(b)



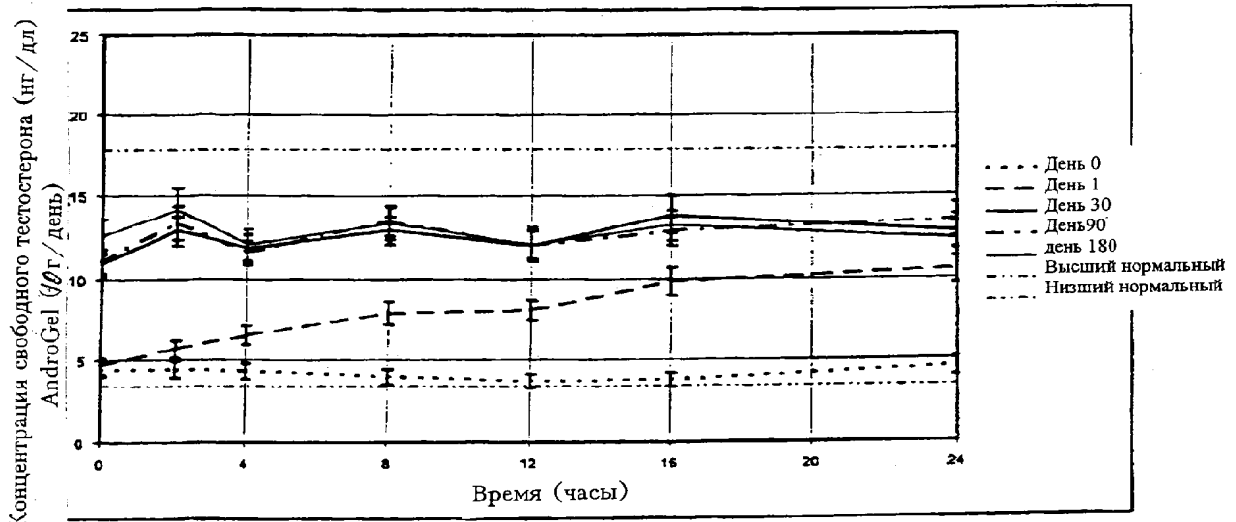
Фиг. 2(c)



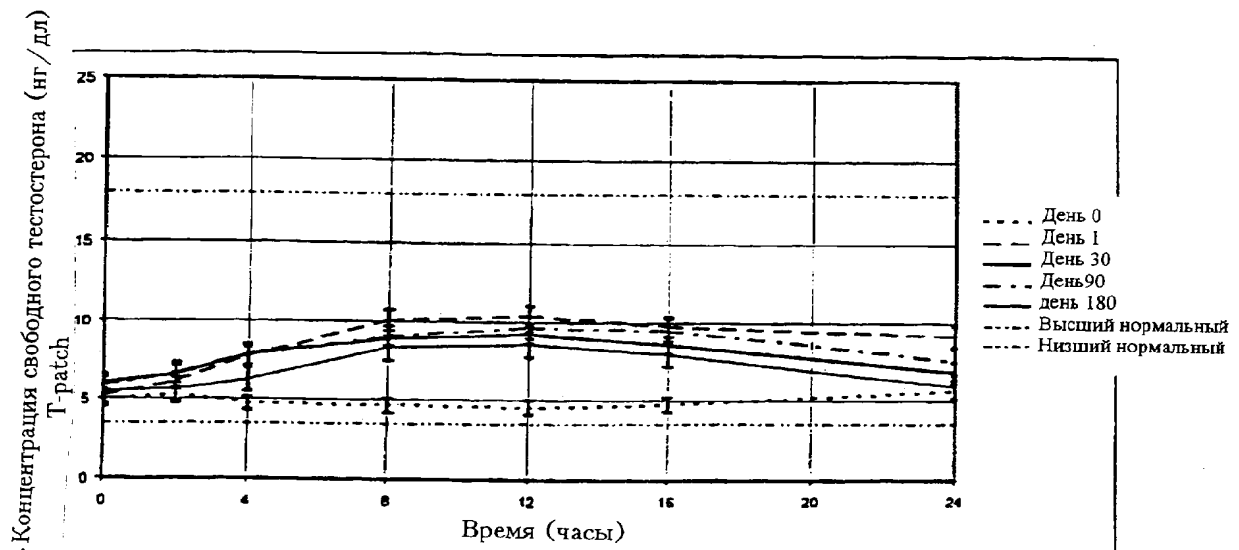
Фиг. 2(d)



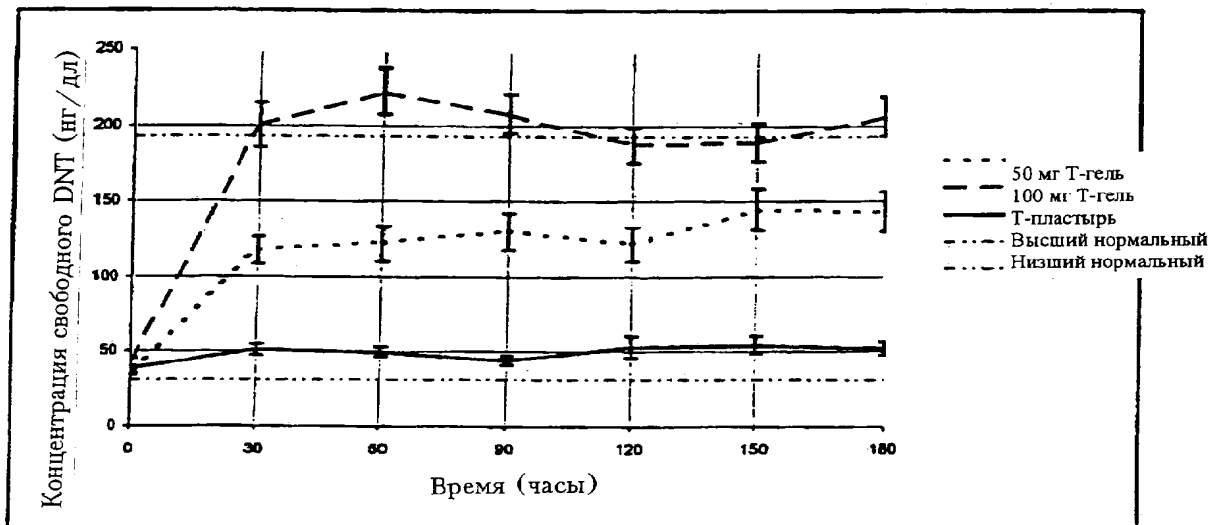
Фиг. 2(е)



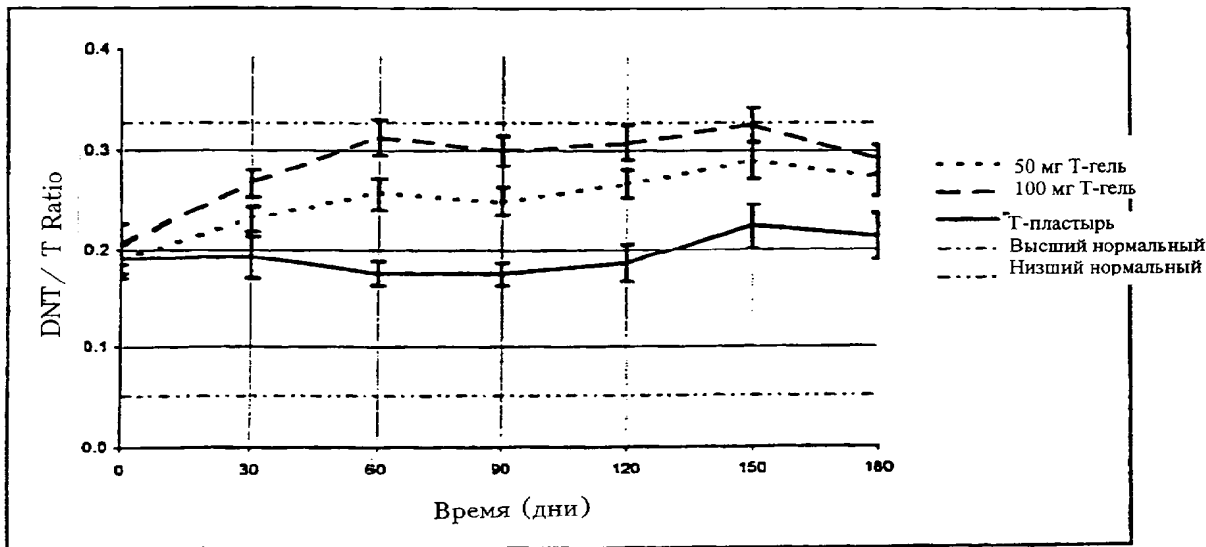
Фиг. 2(ф)



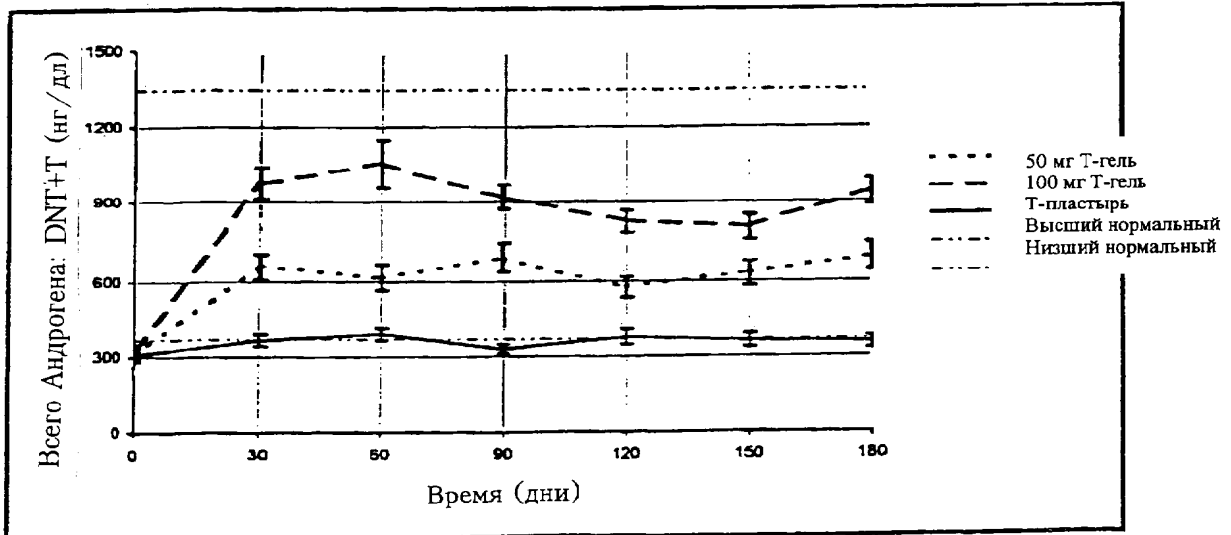
Фиг. 2(g)



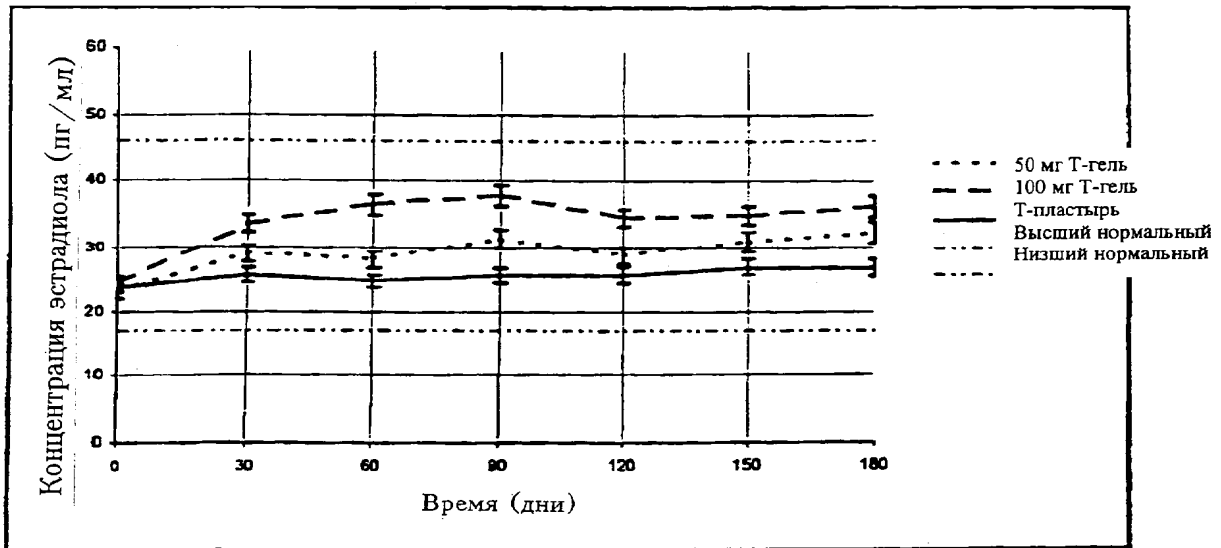
Фиг. 3



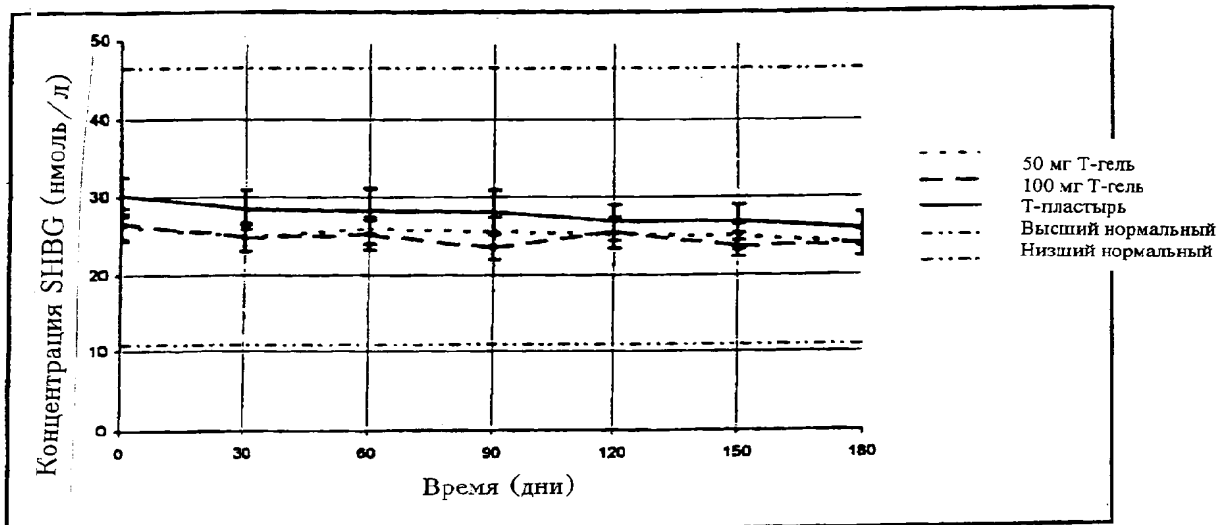
Фиг. 4



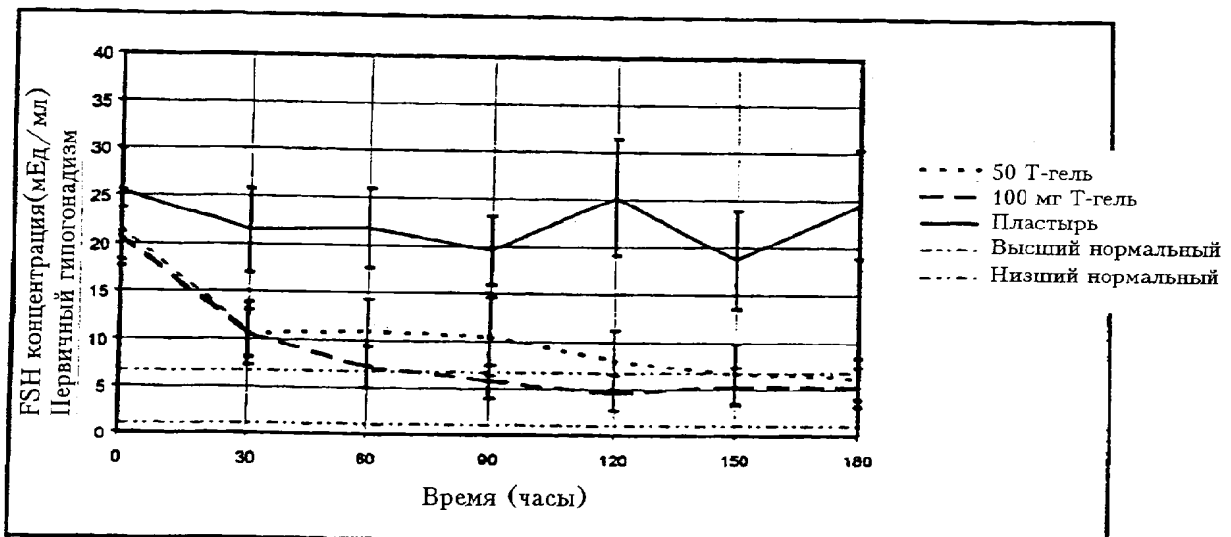
Фиг. 5



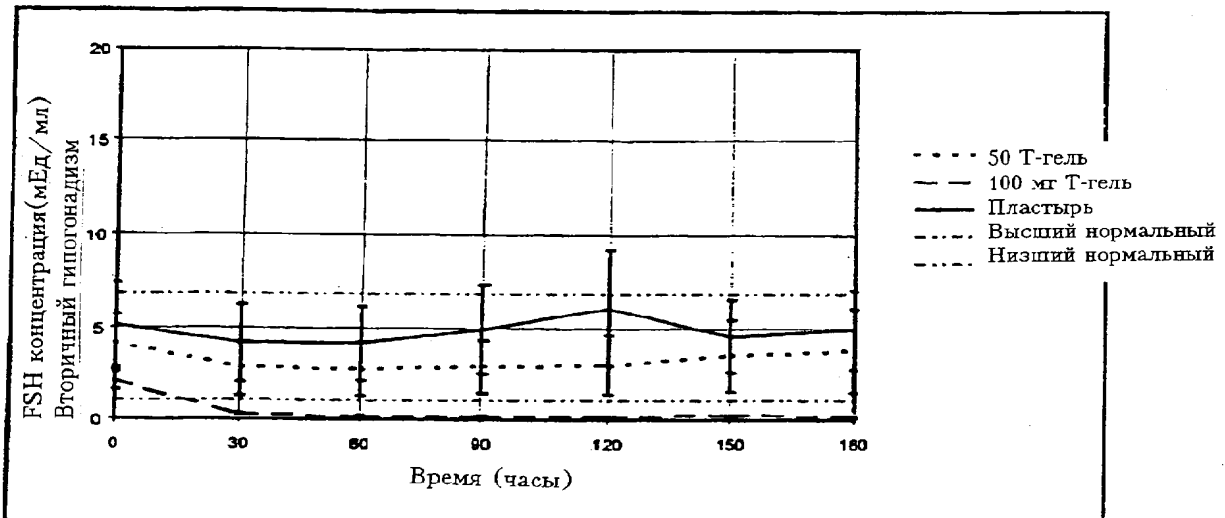
Фиг. 6



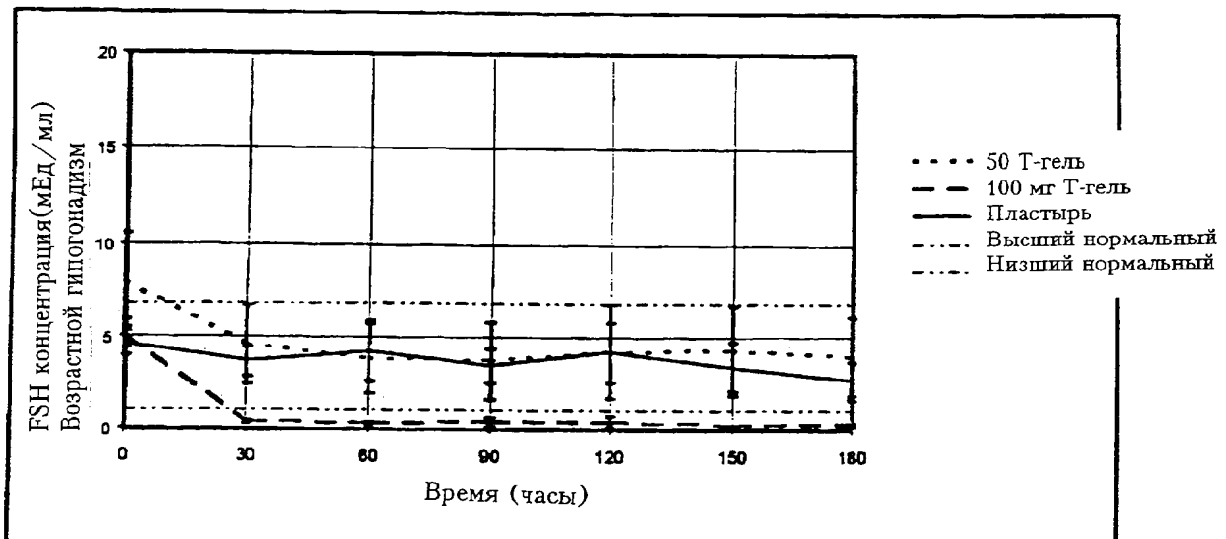
Фиг. 7



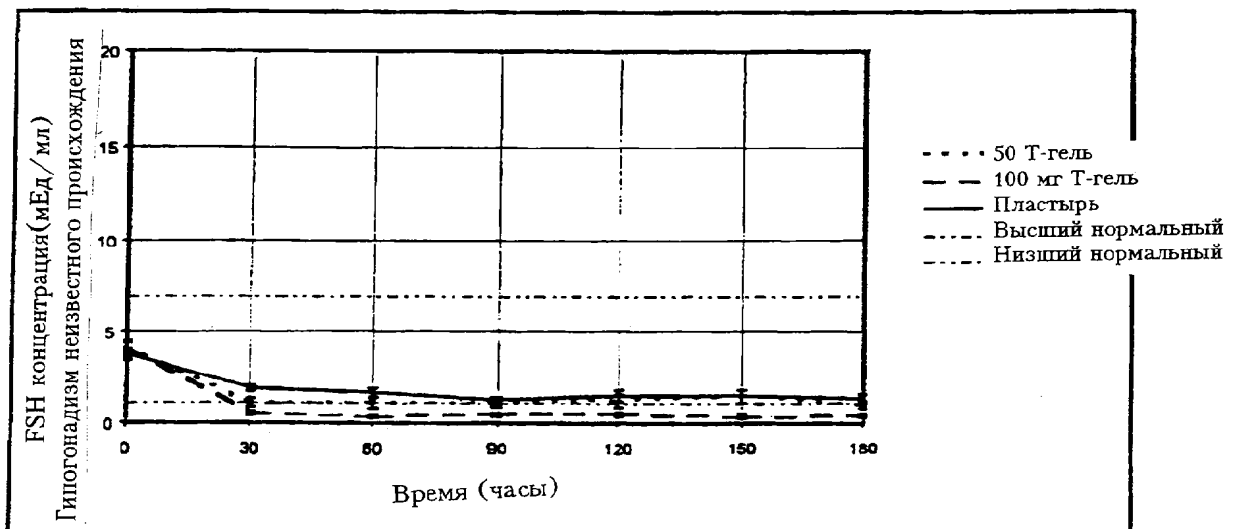
Фиг. 8(a)



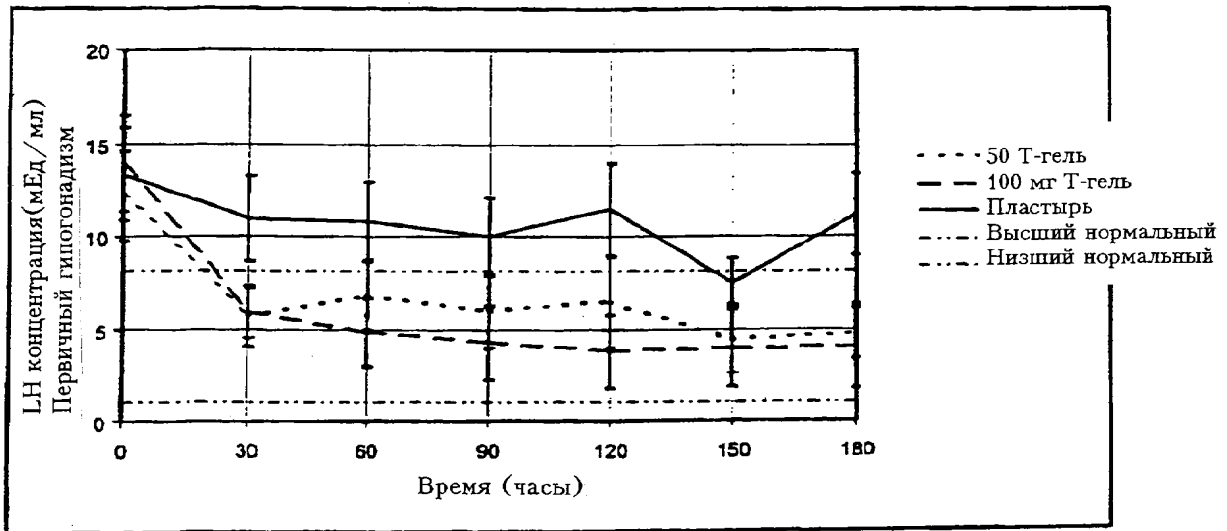
Фиг. 8(b)



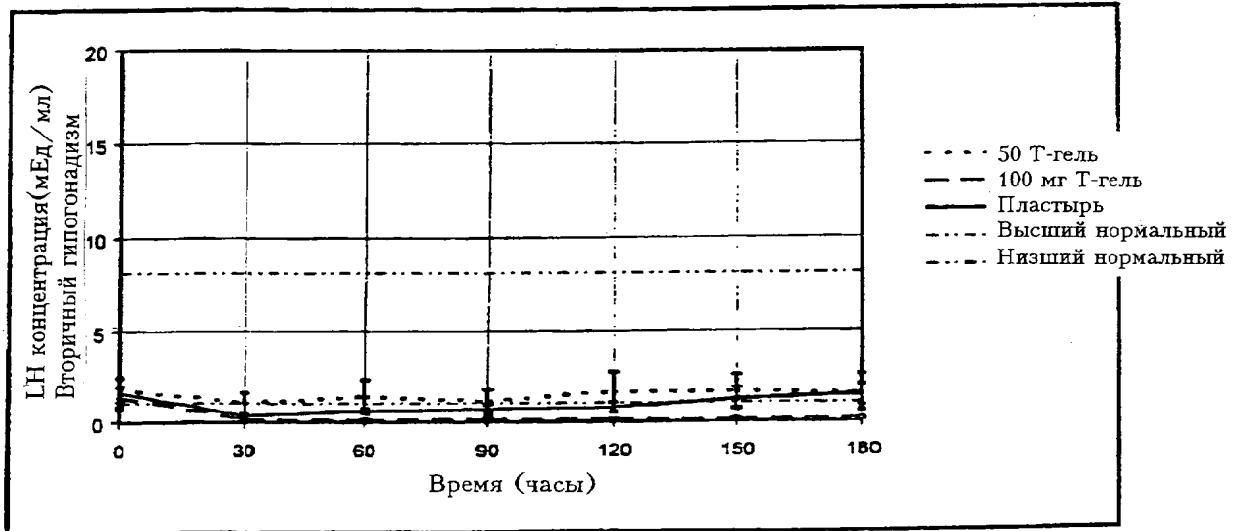
Фиг. 8(с)



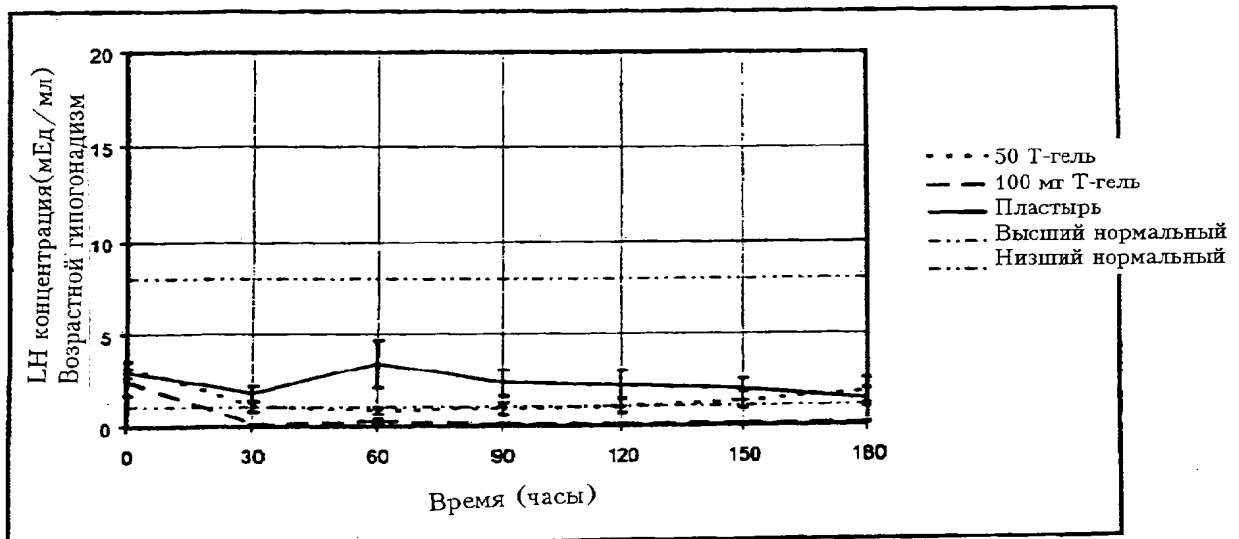
Фиг. 8(d)



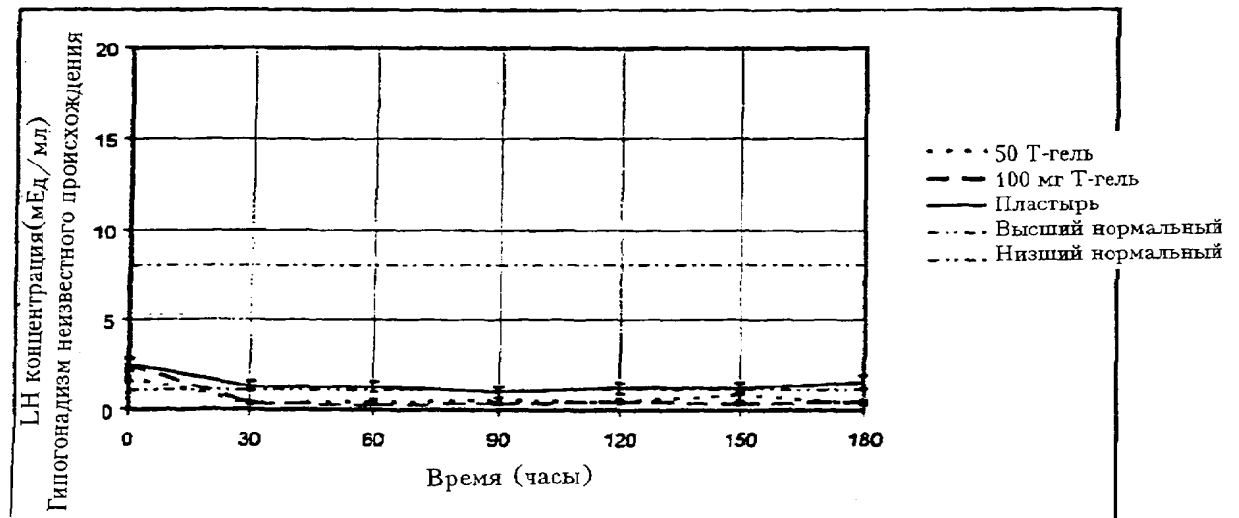
Фиг. 9(а)



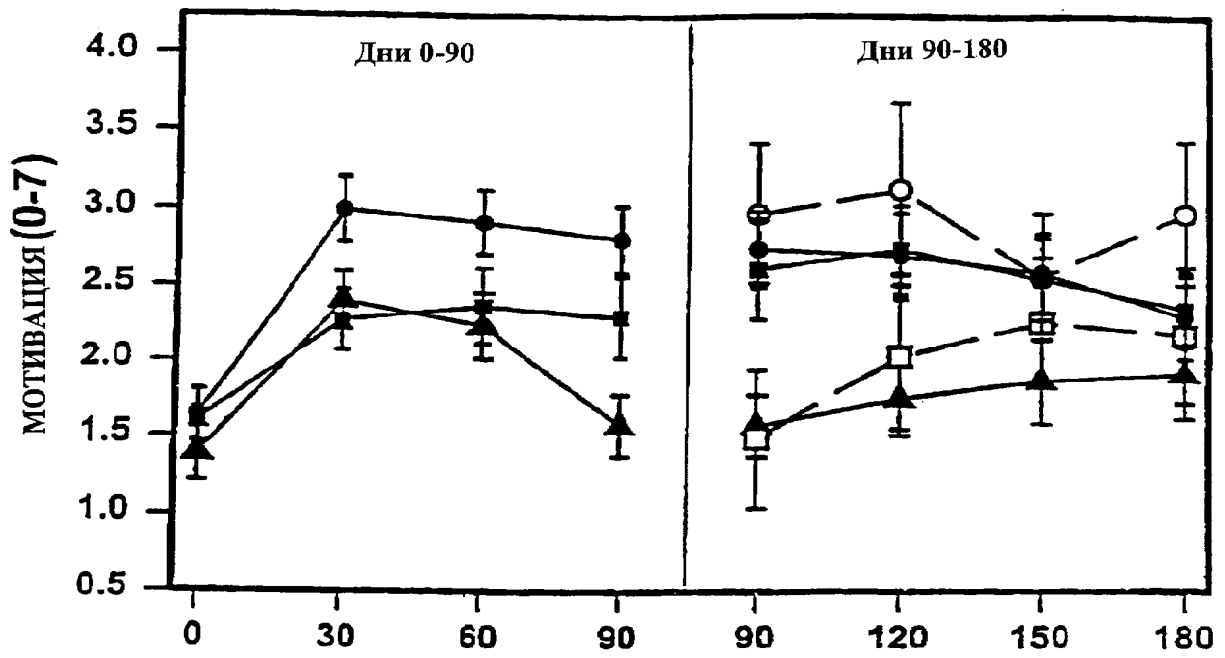
Фиг. 9(б)



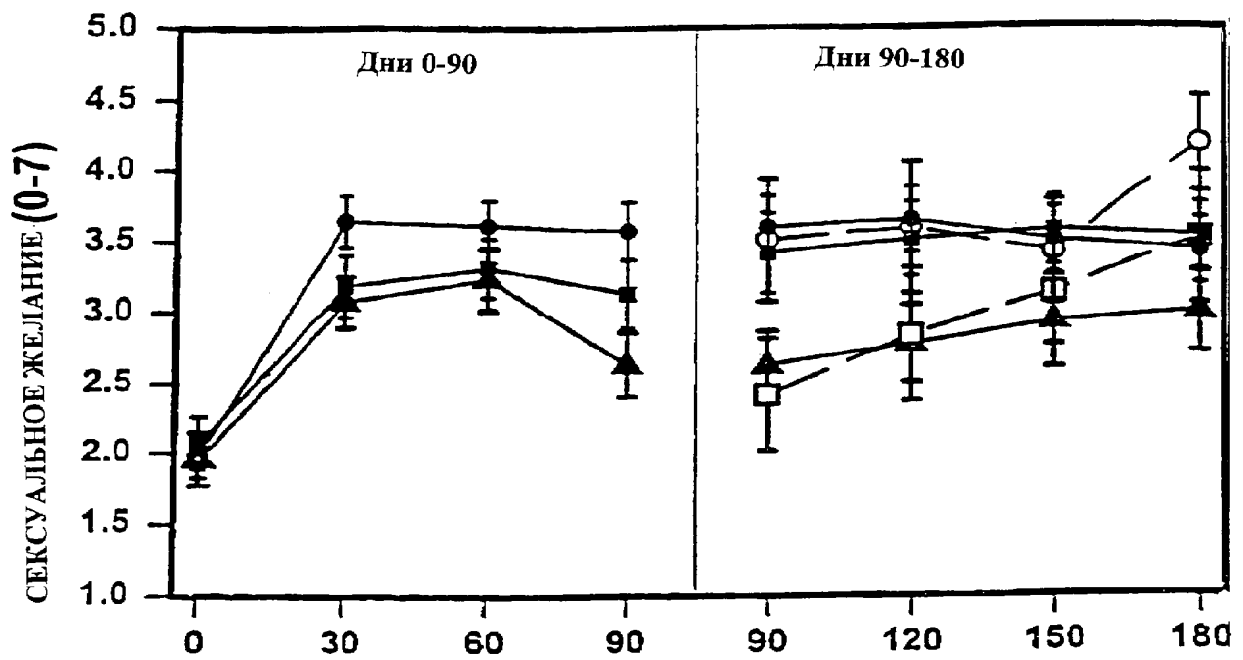
Фиг. 9(с)



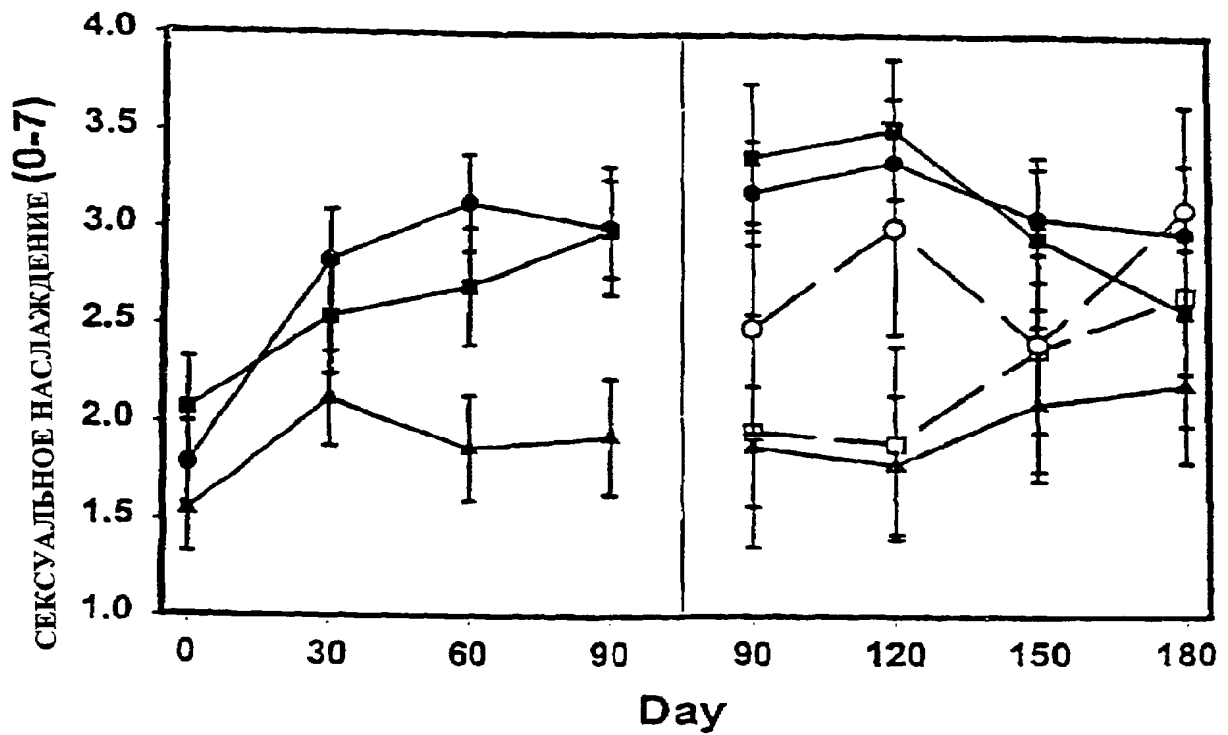
Фиг. 9(d)



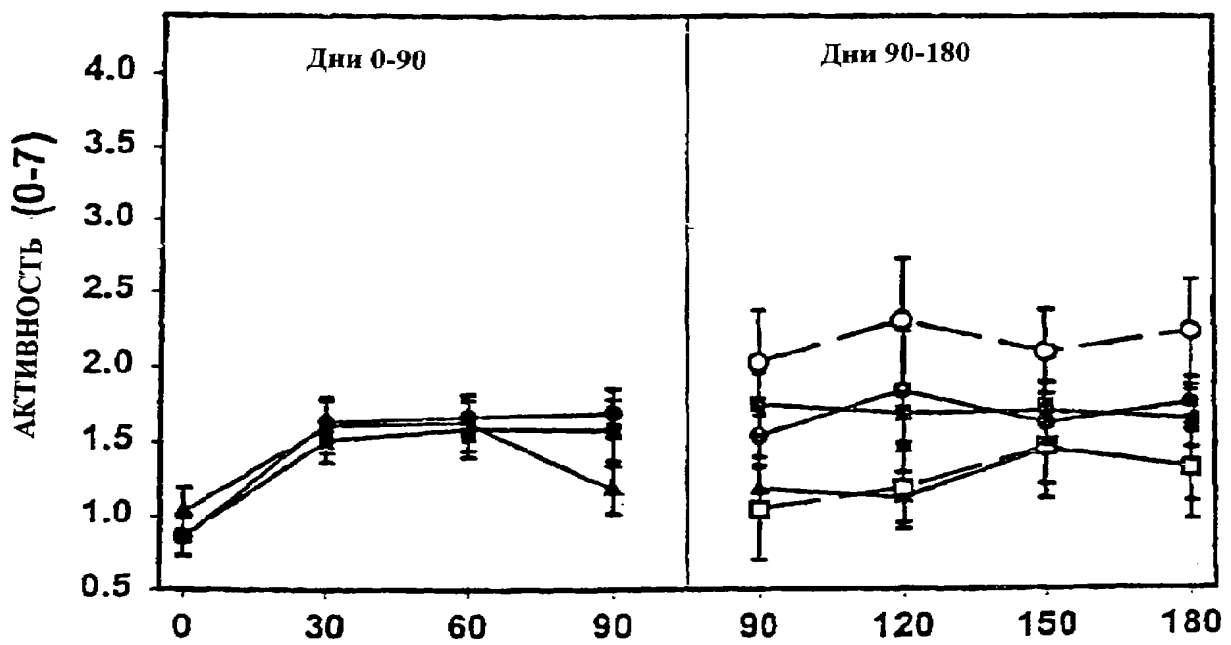
Фиг. 10(a)



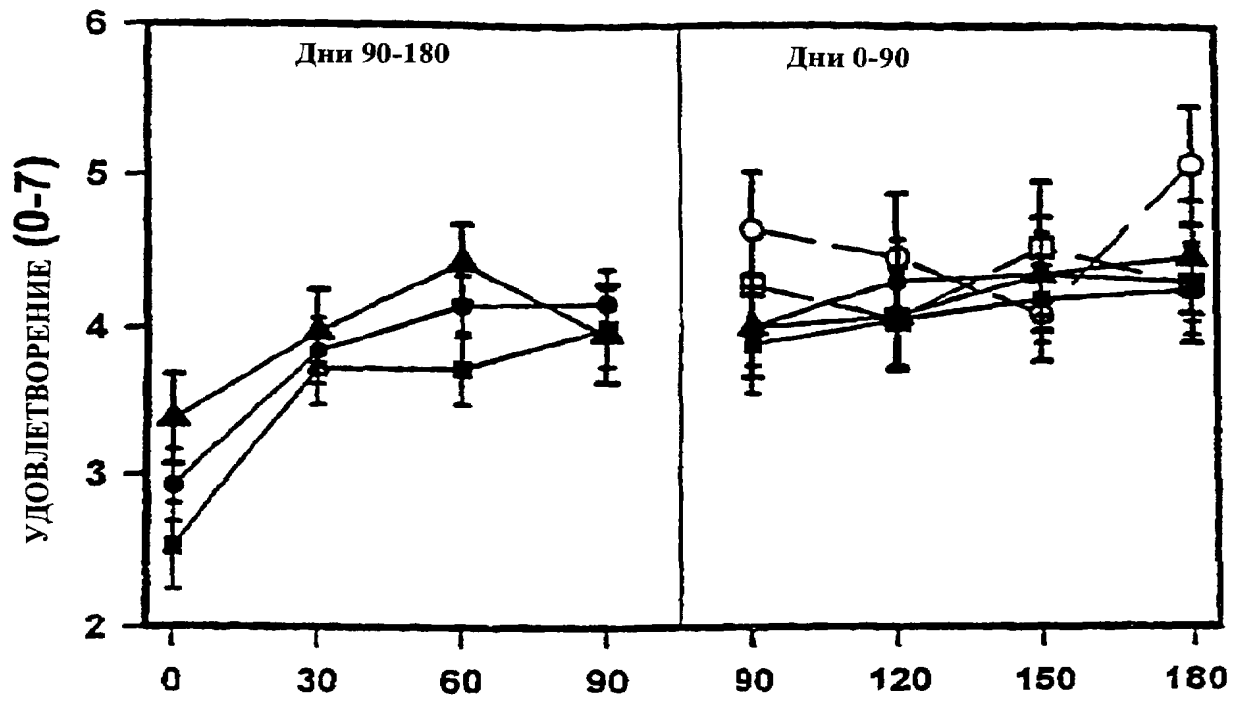
Фиг. 10(b)



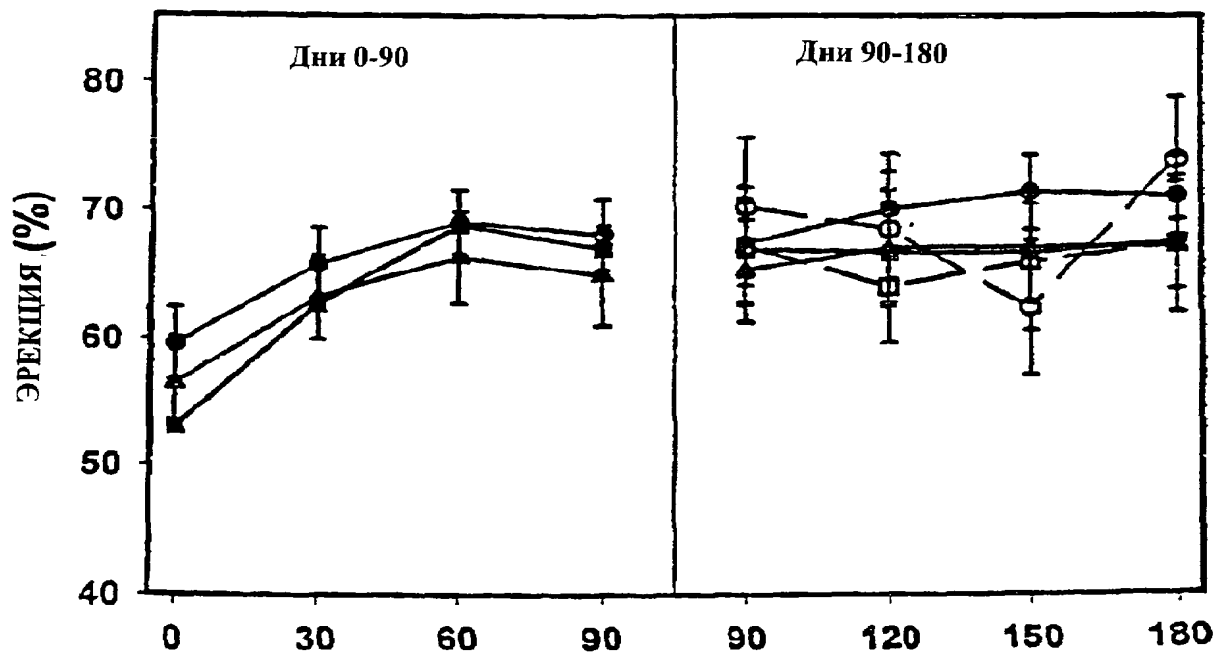
Фиг. 10(с)



Фиг. 11(а)



Фиг. 11(b)



Фиг. 11(c)